

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

Prof. Dr. Sevim KARAARSLAN  
ANABİLİM DALI BAŞKANI

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

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Alaaddin YORULMAZ

TEZ DANIŞMANI  
Doç.Dr. İsmail REİSLİ

KONYA  
2007

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>1. KISALTMALAR</b>	<b>1</b>
<b>2. GİRİŞ</b>	<b>2</b>
<b>3. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
<b>3.1-</b> Antikor Eksikliğine Bağlı İmmün Yetersizlikler	<b>5</b>
<b>3.2-</b> Ağır Kombine İmmün Yetersizlikler	<b>28</b>
<b>3.3-</b> Diğer İyi Tanımlanmış İmmün Yetersizlikler	<b>45</b>
<b>3.4-</b> İmmün Sistemin Regülasyon Bozukluğuna Bağlı Hastalıklar	<b>54</b>
<b>3.5-</b> Fagositik Sistem Bozuklukları	<b>56</b>
<b>3.6-</b> Kompleman Eksiklikleri	<b>58</b>
<b>3.7-</b> Doğal İmmün Sistemde Eksiklik İle Seyreden Hastalıklar	<b>58</b>
<b>3.8-</b> Diğer İmmün Yetersizlikler	<b>60</b>
<b>4. MATERYAL VE METOD</b>	<b>61</b>
<b>5. BULGULAR</b>	<b>65</b>
<b>6. TARTIŞMA</b>	<b>85</b>
<b>7. SONUÇ</b>	<b>101</b>
<b>8. ÖZET</b>	<b>103</b>
<b>9. SUMMARY</b>	<b>104</b>
<b>10. TEŞEKKÜR</b>	<b>105</b>
<b>11. KAYNAKLAR</b>	<b>106</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	: Adenosine deaminase
$\alpha$	: Alfa
BLS	: Bare lymphocyte syndrome
$\beta$	: Beta
Btk	: Bruton tyrosine kinase
CVID	: Common Variable Immunodeficiency
CMV	: Cytomegalovirus
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
EBV	: Epstein Barr Virus
$\gamma$	: Gamma
GVHD	: Graft Versus Host Disease
HKHT	: Hematopoietik kök hücre transplantasyonu
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
Ig	: Immunglobulin
IL	: Interleukin
IVIG	: Intravenöz immunglobulin
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
JAK	: Janus Associated Kinase
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NK	: Naturel Killer
PNP	: Pürin Nükleosid Fosforilaz
PHA	: Phytohemagglutinin
RAG	: Recombinase Activated Gene
RD	: Reticuler Dysgenesis
SCID	: Severe Combined Immunodeficiency
THI	: Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy
V(D)J	: Variable-(Diversity)-Joining
WHO	: World Health Organisation
XSCID	: X-linked Severe Combined Immunodeficiency
XLA	: X-linked Agammaglobulinemia
Zap-70	: Zeta-chain-associated protein kinase

# GİRİŞ

Vücudumuz dış dünyadaki çeşitli etkenlerin zararlı etkilerinden kompleks bir yapı olan ve değişik mekanizmaları bulunan immün sistem ile korunmaktadır. Organizma öncelikle mekanik, fonksiyonel ve biyolojik ilk basamak savunma mekanizmalarını kullanarak yaşamını devam ettirmeye çalışmaktadır. Yanıklar, kistik fibrozis, silier diskinezi gibi durumlar bu mekanizmaların bozulduğu ve dolayısıyla enfeksiyonlara eğilimin arttığı durumlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu mekanizmaların hemen arkasında ise vücudumuza belli bir düzen içerisinde dağılmış ve organize olmuş hücreler ve moleküller topluluğu olan immün sistem bulunmaktadır. Bu sistem başlıca dört bileşenden oluşmaktadır. Bunlar T lenfositler, antikor sistemi (B lenfositler), antijen sunma işlevini büyük oranda üstlenen fagositer sistem ve kompleman sistemidir. İmmün sistem edinsel (adaptif) ve doğal (innate) immün sistem olarak ikiye ayrılmaktadır.

İmmün yetmezlik sendromları immün sistemdeki bir veya daha çok defekte bağlı olarak meydana gelen primer immün yetmezlikler ve nonimmünolojik bir hastalık sonucu gelişen sekonder immün yetmezlikleri kapsamaktadır. Her iki grubun ortak özelliği sık tekrarlayan veya düzelmeyen enfeksiyonların görülmesidir. Enfeksiyonlar immün sistemdeki defektin yerine bağlı olarak değişen bakteri, virus, mantar veya protozoa enfeksiyonları şeklinde olabilir. İmmünite ile enfeksiyon arasında interaktif bir ilişki mevcut olup, enfeksiyon immün yetmezliğin sonucu veya nedeni olabilmektedir.

Primer immün yetmezlikler, kalıtsal gen defektlerine bağlı olarak, immün sistemin işleyişinde bozukluklar ile ortaya çıkan, enfeksiyonlara hassasiyetin arttığı, otoimmün hastalık ve malignite oluşumuna yatkınlıkla karakterize hastalıklardır. Bu gün yüzden fazla primer immün bozukluk tanımlanmıştır. Moleküler ve hücrel tekniklerin gelişimine bağlı olarak primer immün yetmezlik tiplerinin tanınması imkanı artmış olmasına karşın, hekimler immün yetmezliklerin önemi, klinik prezentasyonu, tedavi yaklaşımı ve sağlığa olan etkileri hakkında yeterli bilgiye sahip değildir. İmmün defektlerin sıklığı hakkındaki oranlar dünyanın değişik bölgeleri arasında büyük farklılıklar gösterir.

İmmün yanıtın ortaya çıkmasında etkin olan her basamak, bir primer immün yetmezlik hastalığı için potansiyel yaratmaktadır. Nitekim, ilk primer immün yetmezlik hastalığı olan X'e bağlı hipogammaglobulineminin (Bruton hastalığı) tariflendiği 1952'den bu yana geçen yaklaşık 50 yıllık zaman içinde 130 kadar primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmıştır. Özellikle son 8 yıl içerisinde, bu hastalıkların moleküler temelini anlaşılmaya yolunda kat

edilen gelişmeler sayesinde, 25 yeni gen defektinin immün yetmezliğe yol açtığı belirlenmiştir. Çeşitli immün yetmezliklerde defektif genin lokalizasyonunun ve mutasyonlarının saptanmasıyla prenatal tanı imkanı ortaya çıkmıştır. Yeni bulunan moleküller, yakın gelecekte yeni tedavi yöntemlerine ışık tutacaktır.

Böylesine özellikler gösteren hastalıklar grubunun, klinik ve laboratuvar bulgularının geniş bir seride, ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi, bu hastalığın erken tanı ve tedavisi açısından bizleri aydınlatacaktır. Bu amaçla, Selçuk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İmmunoloji ve Alerji Bilim Dalında son 5 yılda tanı alan primer immün yetmezlikli hastaları inceledik. Bu hastalıkların sıklığı diğer merkezlerle kıyaslanmış ve merkezimizde tedavi edilen hastaların sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın esas amacı primer immün yetmezliklerin özelliklerinin araştırılması ve tekrarlayan enfeksiyonların altında yatabilecek immün yetmezliklerin taranmasının öneminin vurgulanmasıydı.

## GENEL BİLGİLER

İmmün yetmezlikler, immün sistemin bir veya daha fazla bileşenindeki anormallikler sonucunda ortaya çıkan ve genellikle enfeksiyonlara karşı duyarlılıkla karakterize heterojen bozukluklardır (1). Bunlar iki grupta incelenebilir.

1. Primer veya konjenital immün yetmezlikler: İmmün sistem hücrelerinin gelişim ve olgunlaşma anormalliklerine bağlı olan kalıtsal hastalıklardır. Bunlardan çoğu tek gen defektiyle seyrederken, diğer kısmı da poligenik olabilir ya da genetik olarak belirlenmiş özelliklerin çevresel veya enfeksiyöz streslerle etkileşimiyle ilişkilidir (2).
2. Sekonder veya kazanılmış immün yetmezlikler: Malnutrisyon, kanserler, immünosupresif ilaçlarla tedavi veya immünkompetan hücrelerin enfeksiyonları (HIV) sonucunda gelişen immün yetmezliklerdir (1).

Primer immün yetmezlik hastalıkları, primer ya da doğumsal immün yetmezlik bozuklukları sonucunda gelişen kronik ve/veya yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlarla seyreden hastalıklar grubudur (3). Kalıtsal gen defektlerine bağlı olarak, immün sistemin işleyişinde ortaya çıkan bozukluklar ile karakterize hastalıklardır. Gelişmiş ülkelerde toplumda görülme oranı 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir (4-7). Tüm primer immün yetmezlikler göz önüne alındığında bu hastalıkların insidansı 1/2.000-10.000 canlı doğum olarak bildirilmektedir. Genel popülasyondaki prevalansları ise 1-9/10.000 arasında değişmektedir (4-7). Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde tam insidansı bilinmemekle birlikte, özellikle otozomal resesif geçiş gösterenlerin daha sık görülmesi beklenmektedir.

Bruton'un 1952'de Doğumsal Agammoglobulinemili hastayı tanımlamasından bu yana 100 kadar primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmış olup, bunlardan yaklaşık 75'inde altta yatan moleküler bozukluk belirlenebilmiştir (8). Laboratuvar yöntemlerinin gelişmesiyle her sene yeni sendromlar eklenmektedir (9). Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği, Primer İmmün Yetersizlikleri sınıflandırma komitesi (IUIS-PID clasification committee) tarafından 2006 yılında yapılan sınıflandırma tablo 3.1'de gösterilmiştir (10).

Primer immün yetmezliklerin patojenezinde genetik bozukluklar olabildiği gibi kromozom anomalileri, ilaçlar, beslenme bozukluğu, vitamin eksikliği ve enfeksiyonlar da olabilir (11).

**Tablo 3.1: Primer immün yetmezliklerin sınıflandırılması.**

I. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler
II. Kombine immün yetmezlikler
III. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları
IV. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıkları
V. Fagositik işlev bozukluğu
VI. Kompleman eksiklikleri
VII. Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar
VIII. Diğer immün yetmezlikler.

Primer immün yetmezliklerin %50-60'ını humoral immün sistem bozuklukları, %10-15'ini T hücre defektleri, %15-29'unu kombine immün yetmezlikler, %10-15'i fagositer sistem defektleri ve %1-3'ünü kompleman sistem bozuklukları oluşturmaktadır (12-14). Tüm immün sistem bileşenleri birbirleriyle yakın ilişki içerisinde olup böyle bir sınıflama; hastalıkları daha anlaşılabilir kılmak için oluşturulmuştur. Doğumsal hastalıklar genellikle erken çocukluk döneminde başlayıp, morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bu nedenle erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun dönemde yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik danışma ya da prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır. Primer immün yetmezlik hastalıklarının ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin öncelikli yapılması, bu hastaların erken dönemde tanı almasını sağlamaktadır.

### **3.1 ANTİKOR EKSİKLİĞİNE BAĞLI İMMÜN YETMEZLİKLER**

B hücre yokluğu ve fonksiyonunun anormallikleri, azalmış immünoglobulin üretimi ve antikor eksikliğiyle sonuçlanır. Bu eksiklikler tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara, özellikle de otit, sinüzit ve pnömoniye neden olur. Tüm bunlar hayatın ilk yılında anneden geçen antikorların kaybolmasıyla başlar. Enfeksiyonlar sıklıkla solunum yoluna ek olarak deri ve gastrointestinal sistemi de tutabilir. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler tablo 3.2'de gösterilmiştir.

### **Tablo 3.2: Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler.**

- ❖ Süt çocuğun geçici hipogammaglobulinemisi
- ❖ Agammaglobulinemi
  - X'e bağlı
  - Otozomal resesif
- ❖ Selektif IgA eksikliği
- ❖ Değişken immün yetmezlik
- ❖ IgG alt grubu eksikliği
- ❖ Spesifik antikor eksikliği
- ❖  $\kappa$  ve  $\lambda$  zincir eksikliği
- ❖ Selektif IgM eksikliği
- ❖ Hiper IgM sendromları
  - Activation-Induced Cytidine Deaminase defektinin olduğu tip (HIGM-2)
  - Urasil Glycosylase defektinin olduğu tip

#### **3.1.1 Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi**

##### **(Transient hypogammaglobulinemia of infancy: THI)**

Geçici hipogammaglobulinemi terimi ilk kez 1956 Gitlin ve Janeway tarafından kullanılmıştır (15). THI uzun yıllardır tanımlanmasına ve diğer humoral immün yetmezliklerin patogenezinde rol oynayan genler saptanmasına rağmen bu özel durum hakkında az şey bilinmektedir.

İmmün sistemin ana şekilli elemanları olan B lenfositlere gestasyonel 15. haftada rastlanır. Bununla birlikte 18-20. gestasyonel haftalara kadar serum Ig düzeyleri çok düşüktür. (100 mg/dl nin altındadır) Yenidoğanların serum Ig düzeyleri 3. trimesterde plasenta yoluyla anneden geçen IgG'den oluşur (16). IgG1 ve IgG3 ün geçişi aktif transportladır, çünkü bu Ig alt gruplarının trofoblastlardaki Fc reseptörlerine karşı yüksek afiniteleri vardır (17-19). Doğumda serum IgG düzeyleri maternal serum IgG düzeyine eşit veya hafif yüksektir (16). Prematür infantlar düşük IgG düzeyine sahiptir. 30-34 haftalık prematür infantların kord kanında IgG düzeyi yaklaşık olarak 400 mg/dl dir (20). İntrauterin gelişme geriliği (Small For Gestational Age: SGA) olan bebeklerde IgG düzeyleri, term bebeklerden daha düşük olabilir, bu bozulmuş plasental transportu yansıtır (17,21).

Doğum sonrasında maternal kaynaklı IgG düzeyleri hızlı bir şekilde azalmaya başlar. En düşük düzeyleri olan 400 mg/dl ye yaklaşık olarak 3-6 aylarda ulaşır. Bu dönemde infant kendi Ig'lerini üretmeye tamamen başlamamıştır. Bu birbirini takip eden olaylar dizisi fizyolojik hipogammaglobulinemi olarak kabul edilir. Bu fenomen daha çok prematür infantlarda bildirilmiştir. Çünkü onlar doğumda daha düşük IgG düzeyine sahiptirler ve 3 ay

sonunda ulařılacak IgG düzeyi de daha dūřūktūr. Ballow ve arkadaşları 25-28 ve 29-30 haftalık doęan prematüre bebeklerde 3 aylıkken 60 mg/dl ve 100mg/dl IgG konsantrasyonları rapor ettiler (22). İlginç olarak bu infantların çoęunda çok dūřūk IgG konsantrasyonlarına raęmen enfeksiyon insidansında yūkselik yoktu. Bir yařına gelince toplam IgG konsantrasyonu yetiřkinin yaklařık %60'ı kadardır. Doęumdan sonra IgG alt gruplarının sentez ařamalarında farklı paternler gōrūlūr. Sekiz ve 10-12 yařlarda IgG1-G3 düzeyi IgG2 - G4'ten daha erken yetiřkin dūzeyeye ulařır (23).

IgA, IgM, IgD, IgE'nin normal Őartlarda plasental geçiři yoktur. Kord kanında IgM ya da IgA dūzeyinin yūkselmesi intrauterin enfeksiyon varlıęını dūřūndūrūr (24). Normal infantta doęumdan sonraki ilk bir ay ięerisinde yeni ęevrenin yoęun antijenik stimulasyonuna cevap olarak IgM dūzeyi hızla artar. 1 yař sonunda eriřkin dūzeyin %60 'ına ulařılmıřtır. IgA dūzeyinin artıřı daha yavařtır. 1 yař sonunda eriřkin dōnemin %20 dūzeyine ulařılmıřtır. Bu artıř adōlesan dōneme kadar devam eder (25).

**Tanımlama:** Yařamın ilk 3-6 ayları arasında normal olarak gōrūlen fizyolojik hipogammaglobulinemi dōneminin uzaması transient hipogammaglobulinemi (THI) olarak tanımlanır. Bununla birlikte tanı ięin gerekli kriterler standardize edilebilmiř deęildir. Dūnya Saęlık Őrgūtū (WHO) 1992 yılında IgG ve IgA dūzeylerinin birlikte azalmasını kriter olarak kabul etmiřtir (26). Son yayınlarda bir ya da daha fazla Ig'nin immün yetmezlik sınırında dūřūk olması, hūcreyel ve dięer immün yetmezliklerin klinik ve laboratuvar olarak olmadıęının gōsterilmesi kriter olarak kabul edilmiřtir (3). Raporların çoęunda IgG dūzeyi zorunlu kriter olarak kullanırken dięerlerinde dięer Ig'lerin dūřūk olması kullanılmıřtır (27). En çok kullanılan tanı kriteri ise IgG dūzeyine dayanır. Dięer Ig dūzeylerinde azalma olsun ya da olmasın IgG nin yařa gōre belirlenen dūzeyin 2 SD altında olması ۆnemlidir (27-30).

**İnsidans:** THI'nin tam olarak sıklığı tanımlanamamıştır. ęeřitli merkezler arasındaki ęalıřmalarda insidanslar farklı olarak bulunmuştur. Hastaların çoğunun asemptomatik olması veya ciddi enfeksiyon tablolarının nadir gōrūlmesi nedeniyle geręek insidans bilinmemektedir. Tiller ve Buckley (30) 10 bin hastanın 11'inde tespit etmişlerdir. Dressler ve arkadaşları benzer Őekilde 11 yılda 8000 den fazla ۆrnekten 5 olgu tanımlamışlar (29). Walker ve arkadaşları (31) 10 yılda 2468 hastanın 15'inde kesin, 25'inde muhtemel THI (%1,5) rapor etmişlerdir. Bu insidansın 1.000.000 canlı doğumda 21-61 olduğunu gōsterir (25). Kanada immunoloji kliniğine yōnlendirilen 1632 infantın 35'inde THI (%2,1) tanısı konmuştur (28). Bu hastalar kliniğe tekrarlayan enfeksiyon nedeniyle refere edildiklerinden dolaylı onlar bu durumun geręek sıklığını gōstermezler. THI insidansının ęeřitli merkezler arasında farklılığı en iyi bu bozukluğun tanısı ięin kesin kriterlerin olmayışı ile ağıklanabilir.

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

1981 yılında Siegel ve arkadaşları THI'nin nedeninin yardımcı T lenfositlerin matürasyon defektine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (32). Bu teori B hücresi sayı ve fonksiyonlarının normal olmasına rağmen CD4+ T hücre sayı ve fonksiyonlarında defekt tespit edilmesiyle desteklenmiştir. Araştırmacılar bu defektin geçici olduğunu da kanıtlamışlardır.

Son zamanlardaki çalışmalar THI patogenezinde sitokinlerin de önemli bir yeri olduğunu göstermiştir. Kowalczyk ve arkadaşları (33) THI'li hastalarda TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-10 üretiminin arttığını, diğer sitokinlerin salınımında (IL-1, IL-4, IL-6 gibi) önemli bir değişiklik olmadığını saptamışlardır. Aynı zamanda kültür ortamına eklenen TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$ 'nin IgG ve IgA sekresyonunu baskıladığını da gösterdiler. Serum IgG düzeyleri normal olan THI'li hastalarda TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  üretiminin azaldığı, ama IL-10 üretiminde değişiklik olmadığı gösterildi. Buradan B hücrelerinden IgG salınımında TNF üretimi ve IL-10 arasındaki dengenin önemli olduğu anlaşıldı (33).

THI'li hastalarda protein yapıdaki antijenlere karşı oluşan immün yanıt hızlıyken bakteriyel polisakkarit yapıdaki antijenlere karşı oluşan yanıt az olarak bulunmuştur. Bundan dolayı B lenfositlerden Ig sentezlenmesindeki matürasyon defektinin hastalıktan sorumlu olduğunu bildiren yayınlar da vardır (30,34).

THI'nin ailevi geçiş şekli bilinmemekte olup, kız ve erkek çocuklarda eşit sıklıkta görülmektedir. Ülkemizdeki sıklığı ile ilgili herhangi bir çalışma da mevcut değildir.

**Klinik:** Belirti ve semptomlar çeşitlidir. THI tanı şekline dayanarak 2 farklı grupta tanımlanmıştır. Birinci gruptakiler iyi tanımlanmış diğer immün yetmezlikli hastaların yakınlarından oluşur. Çoğunun sağlığı iyidir ve tekrarlayan enfeksiyon hikayesi yoktur. Tanı sadece Ig düzeyinin taranması sebebiyle konulmuştur. Bu hastaların Ig düzeyleri normale döner ve klinik olarak asemptomatik kalırlar (30).

Diğer bir grup hasta ise yaşamın erken dönemlerinden itibaren başlayan tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle saptanan hastalardır. Hastalık spektrumu geniştir (25). En sık başvuru sebebi tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (%50-93). Tekrarlayan pnömoniler, tekrarlayan otit ve sinüs enfeksiyonları, tekrarlayan gastroenterit atakları, astım ve diğer allerjik hastalıklar (atopik dermatit, allerjik rinit), bakteriyel menenjit, sepsis görülebilir.

Serum IgG düzeyleri yaşa göre belirlenmiş olan normal düzeylerin 2 standart sapmasının (SDS) altındadır. Sıklıkla IgA düzeyi ve bazen IgM düzeyinde de düşüklükler görülebilir. Bazı hastalarda her 3 ana Ig tipinde düşüş görülebilmektedir. Flow-sitometrik olarak T, B, NK hücrelerinin ölçümleri normal persentil aralığındadır. CD3+ ve CD4+ T lenfositlerinin oranı biraz azalmış olabilir ama T hücre sayısı ve fonksiyonları normaldir. Tetanoz toksini, difteri toksini, polio, H. influenzaya karşı oluşan antikor yanıtı immunizasyonu sağlayacak düzeydedir. İzohemaglutinin titreleri (Anti-A ve Anti-B) normal düzeyler aralığındadır (30,34).

**Ayırıcı tanı:** THI kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak bu tanı laboratuvar ve klinik iyileşme sağlanana kadar güven vermez. Bu süre içerisinde diğer primer immün yetmezlik durumlarıyla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu nedenle 3-6 aylık aralıklarla Ig düzeyleri takip edilmelidir. XLA (Bruton), kolaylıkla THI'den ayrılabilir. XLA'da tüm Ig türlerinde eksiklik vardır. Erkek çocukların hastalığıdır, Btk mutasyonu vardır (35). Antikor üretimi hemen hemen yok gibidir. Periferik lenfoid doku azalmıştır. Dolaşımda B lenfositler ya çok azalmış ya da yoktur. Pek çok piyojenik enfeksiyon yaşamın ilk ya da ikinci yılında başlar (36,37).

CVID'de sık görülen bir hipogamalobulinemi tipidir. Sıklıkla yaşamın 2-3. dekadında tanı alır. Tipik olarak bu hastalar değişik Ig konsantrasyonları ile koruyucu spesifik antikor düzeyi üretimi yapamazlar. Çoğunda bazı hücrel immunite bozuklukları da vardır (36,37), tersine THI'de humoral ve hücrel immunite sağlamdır ve antikor yanıtı vardır.

**Prognoz:** THI uzun süredir bilinmesine rağmen, hastaların uzun dönem takipleri hakkında az şey bilinmektedir (28). Yapılan araştırmaların çoğunda spontan klinik düzelmenin 9-15. aylarda olduğu, laboratuvar olarak normal Ig düzeylerine 2-4 yaşlarında ulaşıldığı bildirilmektedir (25,38). Bununla birlikte sınırlı sayıda hastada düşük Ig düzeylerinin 5 yaşa kadar devam ettiği gösterilmiştir (27,30). Dalal ve ark.'nın (28) bir çalışmasında 35 hastanın 32'si (%90) 6-100 ayda normale dönerken 3 hastanın Ig düzeylerinde düzelme olmamıştır.

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

İkinci grup tekrarlayan enfeksiyonlardan yakınan ve IgG düzeyleri düşük kalan ve aşılama rağmen yeterli antikor yanıtı veremeyenlerden oluşur. Bu hastalar IVIG replasmanı

gerektirir. İnfant döneminde ortaya çıkması alışılmadık olmasına rağmen bu hastalar CVID olarak kabul edilirler.

3. grup normal serum IgG düzeyine rağmen ciddi enfeksiyon geçirmeye devam eden gruptu. Aşılamaya yeterli ancak kısa süreli cevap veriyorlardı, normal IgG'ye rağmen bu gruptakiler bundan dolayı disgammaglobulinemia olarak sınıflandırıldı.

**Tedavi:** THI'de tedavi konservatiftir. Enfeksiyonların çeşitliliği ve hastaların tedaviye verdiği cevaba bağlıdır. Çoğu hastada bakteriyel enfeksiyonlarda sadece antibiyotik tedavisi yeterlidir. Sık tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda profilaktik amaçlı antibiyotik tedavisi verilebilir. THI'lı çocuklarda rutin immunizasyona devam edilir. Yeterli antikor yanıtının olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Konjuge heptavalent pnömokok aşuları ile büyük oranda otit ve pnömoniden korunulur. IVIG nadir olarak kullanılır (25,28,39). Aşılarla karşı immun yanıtı yetersiz olan, büyüme geriliğine sebep olacak tekrarlayan enfeksiyonlar geçiren, hayatı tehdit edecek enfeksiyonlar geçirenlerde (sepsis) IVIG kullanılabilir.

### **3.1.2 X'e Bağlı Agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı, XLA)**

Genellikle doğumdan 5-6 ay sonra başlayan ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterizedir. Kanda IgG düzeyi düşüktür. IgM, IgA, IgD ve IgE ise genellikle hiç yok, bazen de çok düşük düzeydedir. Periferik kanda B lenfositler saptanamaz. Hastalık kural olarak erkek çocuklarda görülür. İnsidansı 100.000 ile 200.000'inde 1, prevalansı 10.000'de 1 dir.

Bruton hastalığında anormal gen X kromozomunun uzun kolunda Xq22 lokusunda yer almaktadır. Bu hastalarda Bruton tirozin kinaz (Btk) aktivitesi düşük veya yoktur. Bu enzim, B hücrelerinin tüm evrelerindeki farklılaşmasında rol oynar. Btk'yı kodlayan gendeki mutasyon B hücresi reseptör sinyalleşmesini bozar ve B lenfositin gelişmesinde duraklamaya neden olur (40). Btk geninde 400'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların %30'u sporadiktir. Aile öyküsü negatif olan bazı agammaglobulinemik erkeklerin de ilgili geninde mutasyon saptanmıştır (41-43).

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

Klinik belirtilerin en sık nedeni bakteriyel enfeksiyonlardır. Enfeksiyonlar genel

olarak *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* ve *Pseudomonas* türleriyle olmaktadır. Bu dört etken sepsis, piyojenik menenjit ve septik artritte en sık saptanan kapsüllü bakterilerdir. Etken olan diğer bakteriler *Salmonella* ve *Campylobacter*'dir. Enfeksiyonlar üst ve alt solunum yolunu tutar. Gastrointestinal enfeksiyonlar da sıktır. *Giardia lamblia* kronikleşir ve kronik enfeksiyona dönüşür. Rotavirus, *Campylobacter* ve diğer organizmalar da gastroenterit etyolojisinde rol oynar. Echovirus, coxsackivirus ve poliovirus gibi enteroviruslar kan yoluyla santral sinir sistemine (SSS) yayılır. Canlı polio aşısı (sabin) poliomyelitte neden olur. Kronik meningoensefalit ve yüksek mortalite dikkat çekicidir.

Fizik muayenede tonsiller, adenoidler ve lenf bezleri hipoplastiktir veya gelişmemiştir. Diğer fizik bulgular spesifik enfeksiyonlara sekonderdir. Kronik otit, sinüzit, mastoidit veya bronşektazi en sık görülen klinik bulgulardır. Büyüme geriliği ve çomak parmak oldukça sık görülür (41,44,45).

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

Birçok XLA'lı hastada B-lenfositlerin sayısı %2'nin altındadır. Maternal IgG nin var olduğu, IgA ve IgM'nin fizyolojik olarak düşük bulunduğu yenidoğan döneminde düşük B hücre saptanması tanıyı koydurur (41,46-48). T lenfosit sayısı ve işlevi normaldir. Gecikmiş aşırı duyarlılık deri testlerinin (PPD, candida) sonuçları da normaldir. Hastaların %10-25'inde nötropeni görülmektedir. Akut hastalık esnasında %90, sepsiste %50 oranında saptanır. Antibiyotik tedavisi ile düzelir. Nötropenin nedeni bilinmemektedir (41).

Tanı ESID ve PAGID (49) kriterlerine göre konur.

***Kesin tanı kriterleri;*** erkek hasta, CD19+ lenfositlerin %2'nin altında olması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı gerekir. BTK geninde mutasyon, nötrofil ya da monositlerin Northern blot analizinde BTK mRNA'nın yokluğu; monositlerde BTK proteinin yokluğu; anne tarafından kuzen, dayı ya da erkek yeğenlerden birinin %2'den az CD19+ lenfositlerinin olması.

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

Tedavinin amacı Ig'lerin düzenli bir şekilde uygulanmasıdır. Bu uygulamalar X'e bağlı agammaglobulinemisi olan hastalarda IgG'nin serum düzeyini normal veya normale yakın düzeye getirmektedir. Farklı dozlar uygulanarak sonuçlar değerlendirildiğinde; 400 mg/kg'ın üzerinde her 3 haftada bir IVIG verildiğinde IgG, 500 mg/dl üzerinde tutulmaktadır. Bu şekilde enfeksiyonlar ve hastane yatış ihtiyacı azalmaktadır (41).

Akut bakteriyel enfeksiyonlar hemen tedavi edilmelidir. Kronik sinüzit veya kronik akciğer hastalığı olan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotikler ve gereksinim olduğunda topikal steroidler, bronkodilatör, postural drenaj ve hatta cerrahi gibi tedavi seçenekleri de uygulanır (41,42,44).

Dissemine enteroviral enfeksiyonlarda antipicornaviral ajanlar kullanılır, yüksek doz IgG'nin üzerinde tutulur. Canlı viral aşılardan kontrendikedir. Mortalite her türlü tedaviye karşın yüksektir, %30'u bulabilir (41).

### **3.1.3 Otosomal Resesif Agammaglobulinemi**

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

Klinik belirtiler ve laboratuvar X'e bağlı agammaglobulinemiye benzer, ancak klinik çok daha şiddetli seyredir. Anneden geçen Ig'ler yaşamın ilk 6 ayında koruyucudur. Sık tekrarlayan ve ağır seyreden piyoenik enfeksiyonlar görülür. Lenf nodüllerinin germinal merkezleri, tonsiller, appendix, peyer plakları hipoplaziktir.

Ig'ler, agammaglobulinemi veya hipogammaglobulinemi düzeyinde olabilir. Periferik kanda B lenfositler ileri derece azalmış (B lenfositler < %1), T hücre sayısı ve fonksiyonu normaldir. Kemik iliğinde pre-B hücreden, matür B lenfosit dönüşümünde defekt söz konusudur. Kemik iliğinde pro B/pre B oranında 20 kat artış söz konusudur.

Erkek hastalarda ayırıcı tanıda Btk mutasyonunun olmadığı gösterilmesi önemlidir (41,44). Tedavide önemli olan immünglobulin eksikliğinin düzeltilmesidir. 21 gün arayla 400mg/kg IVIG verilir. Koruyucu antibiyotik kullanımı tartışmalıdır.

### 3.1.4 IgA Eksikliği

Selektif IgA eksikliği olan olgularda serum IgA düzeyi 7 mg/dl den düşüktür, IgG ve IgM düzeyleri ile aşılardan sonra IgG yanıtı normal düzeydedir. Hüresel immünite normaldir. Selektif IgA eksikliği en sık görülen primer immün yetmezlik hastalığıdır (3). İnsidansı toplumdan topluma değişmekle beraber 400 ila 3000 kişide bir görülür (51). Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonu olan kişilerde IgA eksikliği daha sıktır. IgA eksikliği ataksi-telenjektazi ve IgG alt grup eksikliği gibi diğer immünolojik anormalliklerle birlikte görülebilir (52,53). Fenitoin, sulfasalazin, hidrosiklorokin ve D-penisilinamin gibi ilaçlara ikincil de oluşabilir (54,55). IgA eksikliği bazı kromozomal anormalliklerle (özelikle 18. kromozom) beraber de tanımlanmıştır (56).

IgA eksikliği'nin hem erkek hem kadında görülmesi ve bazı ailelerde artan sıklıkta olması otozomal kalıtımı düşündürmektedir (57). Bu durum bazı ailelerde de değişken penetrasyonlu dominant kalıtımla olmaktadır. IgA eksikliğinin patogenezi tam anlaşılammıştır. IgA eksikliği nedenleri 3 mekanizma ile tanımlanmıştır.

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

IgA eksikliği olan hastaların çoğu asemptomatiktir. İmmünoloji kliniklerine refere edilen IgA eksikliği olan olguların %85'inde tekrarlayan enfeksiyonlar vardır. Çoğu H. influenzae ve S. pneumoniae gibi kapsüllü mikroorganizmalara bağlı hafif veya orta şiddette üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı yakınmalar ile karşımıza çıkmaktadır. Çocuklarda semptomlar hayatın ilk yılında ortaya çıkmakta ama IgA'nın fizyolojik düşüklüğü nedeni ile tanı 2 yaşına doğru konmaktadır. Solunum yolu enfeksiyonları ya erişkin yaşta kaybolmakta ya da ömür boyu devam etmektedir (58).

IgA eksikliği olan olgularda bronşit, pnomoni ve bronşektazi görülebilir. Bu olgularda sıklıkla IgG2 ve IgG4 eksiklikleri de vardır. Hastaların %5'inden az kısmında IgG alt grup eksikliği de vardır (52). G. Lamblia'ya bağlı kronik diare sıklıkla gözlenir. Viral hepatit, meningoensefalit ve septisemi gibi sistemik enfeksiyonlarda gelişebilir.

Bazı semptomatik olgularda IgE düzeyi yüksek bulunabilir. Bu IgA eksikliğine karşı oluşan kompensatuvar bir yükselmedir. Bu tip olgularda üst solunum yolu enfeksiyonları dışında allerjik veya astmatik şikayetler artmıştır (59). Selektif IgA eksikliğinin atopi ile kuvvetli ilişkisi vardır. IgA eksikliğinde blokan IgA antikoları olmaması nedeni ile allerjik reaksiyonların artması ve buna bağlı beklenmeyen ağır astım rapor edilmiştir (60-64).

IgA eksikliği olan olgular anti-IgA, IgG veya IgE antikorları oluşturabilirler. Hastaların %30'unda anti IgA antikorları gelişmektedir (65,66). Bu hastalarda IgA içeren kan veya plazma transfüzyonu sonucu istenmeyen reaksiyonlar gözlenebilir. Yüksek (1:1000'den fazla) anti-IgA düzeyi olan hastalar anaflaksi geçirebilir. Düşük (1:256'dan az) anti-IgA titresi olan hastalarda ise döküntü ve ürtiker ortaya çıkabilir (65,66).

IgA eksikliği olan olgularda otoimmün hastalık ortaya çıkabilir. Olguların %7'sinde juvenil romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gelişebilir (67). Addison hastalığı, dermatomiyozit, evans sendromu, izole hemolitik anemi, pulmoner hemosideroz, sarkoidoz, sjögren sendromu, henoch-schönlein purpurası ve tiroidit rapor edilmiştir. Bunun dışında çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, kronik aktif hepatit ve pankreas yetersizliği de bildirilmiştir (60-63). Bu hastalıkların tekrarlayan enfeksiyonlara veya IgA eksikliğinde temizlenemeyen tekrarlayan antijen uyarımı sonucu mu olduğu yoksa altta yatan ve IgA eksikliğine de yol açan bir hastalık sonucu mu olduğu bilinmemektedir.

IgA eksikliğinde gastrointestinal ve lenfoid kanser riski artmıştır. Bazı olgularda IgA eksikliğinin ağız yolu ile alınan kanserojenlere karşı korunmanın olmayışına yol açtığı düşünülmektedir.

Tanıda 4 yaşından büyük erkek ya da kadın hastada serum IgA düzeyinin 7 mg/dl'den düşük olması, serum IgG ve serum IgM düzeyinin normal olması ve diğer hipogamaglobülinemi nedenlerinin ekarte edilmiş olması gerekmektedir. Bu hastaların aşılarmaya IgG yanıtı normaldir (3).

Tedavi semptomaya yöneliktir. Profilaktik veya periyodik antibiyotik kullanımı ile enfeksiyonlar kontrol altına alınabilir (68). IgG2 eksikliği olanlarda IgA'dan fakirleştirilmiş IVIG replasmanı enfeksiyonların önlenmesinde yararlıdır (68). Hastaların immünoglobulin seviyeleri de ileride gelişebilecek CVID açısından takip edilmelidir.

### **3.1.5 Yaygın değişken immün yetmezlik**

#### **(Common variable immunodeficiency: CVID)**

**Tanım:** CVID kliniği heterojen olan, her yaşta ortaya çıkabilen, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, hipogamaglobulinemi, B hücrelerinin varlığına rağmen bozulmuş antikor yanıtları ve normal ya da normale yakın T hücre immünitesiyle karakterizedir (69-71). CVID en sık görülen antikor yetmezliklerinden biridir.

CVID'in insidansı 1/25 000-66 000 arasında değişmektedir (72). Bir çok vakada semptomlar puberteden önce ortaya çıkar ve tanı genelde 2. veya 3. dekattan sonra konur. Bununla birlikte 1-5 yaş arası erken bir pik yaptığı da saptanmıştır (73). Primer ve sekonder antikor yetmezliğini ayırmak yaş arttıkça daha da zorlaşır. Semptomların başlaması ile tanı arasında ortalama 4-6 yıl geçer (74). Tanıdaki bu gecikme yetersiz tedavi nedeniyle kliniği etkileyebilir (70).

CVID genellikle sporadiktir, ancak %20 hastada ailesel geçiş rapor edilmiştir (75). Birden fazla olgunun olduğu ailelerde CVID, genellikle bir ebeveynde vardır ve bu torundaki IgA eksikliğine eşlik eder (76). Bu birliktelik CVID IgA eksikliğinden yaşamın daha ileriki döneminde gelişebilir hipotezini ortaya koyar. Gerçekten de bazı IgA eksikliği olan vakaların CVID'e ilerlediği rapor edilmiştir (77).

**Patogenez:** Başlangıç yaşı, klinik ve laboratuvar anormalliklerdeki değişkenlik ve bilinmeyen genetik bileşenler nedeniyle, CVID muhtemelen tek defekt nedeniyle oluşmamıştır (78,79). Yoğun araştırmalara rağmen birçok CVID vakasında (%80) gösterilebilecek bir moleküler defekt bulunamamıştır.

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

**B hücre defektleri:** CVID'deki ana fenotip Ig eksikliğiyle karakterize B hücrelerinin farklılaşmasındaki değişken sonlanmadır (80,81). B hücrelerinin sayısı çoğu CVID'lide normal olmasına rağmen bir kısım hastada azalmıştır (82). Bazı erkek CVID'lilerde atipik X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA) ile karışabilmektedir. Bu nedenle hastalar Btk gen mutasyonu yönünden incelenmelidir (83). CD27 ve CD134 ligandı gibi B hücre koreseptörlerinin ekspresyonundaki defektler gösterilmiştir. Bu moleküller plazma hücresine farklılaşmada önemlidir (84).

Normalde insanlarda gözlenen matür bellek (memory) B hücrelerinin aksine CVID'lilerde B hücreleri fenotipik olarak immatür B lenfositleriyle karakterizedir. Bunlar sınırlanmış büyük V<sub>H</sub> gen ailelerini ve değişken gen zincirlerindeki azalmış somatik hipermutasyonu içerir (85). Son yapılan çalışmalarda bellek B hücrelerinin sayısında ve aktivasyonunda azalmalar ve ayrıca "switched" bellek B hücrelerin ciddi eksikliği gösterilmiştir (86,87).

Bazı araştırmacılar CVID'de in vitro Ig sentezini incelemişlerdir (88). Hastaların B lenfositleri normal allojenik T lenfositleriyle beraber kültür edildiğinde normal

miktarlarda Ig üretilmiştir. Aksine hastalardan alınan T lenfositleri bazı uyarıcılarla aktive edildiğinde bir kaç hasta alt grubu ortaya çıkmıştır. Birinci grupta B lenfositleri herhangi bir Ig üretememiştir; ikinci grupta sadece IgM az miktarda IgG ile birlikte üretilmiştir; üçüncü grupta ise IgM normal ya da normale yakın IgG ile üretilmiştir (80).

CVID B hücreleri poliklonal B hücresi aktivatörü olan HIV-1 rev geni antisens oligomer ile uyarıldığında Ig üretebilmektedir (89). Bununla birlikte CVID'deki B hücrelerinin Ig üretiminin uyarılıp uyarılamayacağı kesin belirlenebilmiş değildir (89).

HIV enfeksiyonu ile teması olmuş dört CVID'li hasta vardır. Bunlarda Ig seviyesi ile antikor üretimi normalleşmiştir. Bunun mekanizması bilinmemektedir (90).

**T hücre defektleri:** Bazı CVID'li hastalarda T hücre defektleri de saptanmıştır. T hücresi alt grupları genelde normaldir. Fakat lenfopeni çoğunda bulunmaktadır. Hastaların bir kısmında (%25-30) CD8+ lenfositlerde artma veya CD4+ lenfositlerde azalma sonucu oluşan azalmış CD4+/CD8+ oranı saptanır (91,92). Antijen spesifik T hücrelerinin genel eksikliği önemli bir özelliktir (93) ve sınırlı T hücre reseptörü repertuarı ile CD8+ T hücrelerinin oligoklonal çoğalması bulunabilir (94). Birçok hastada CD4+, CD45RA+ T (naive) hücreleri azalmıştır. Bu da dolaşan naive T hücrelerinin CD45RO+ bellek hücrelerinin çoğalmasıyla kalıcı aktivasyonunu düşündürmektedir (95).

Çoğu CVID'li hastada periferel kandaki lenfositler in vitro mitojen ya da antijenlerle uyarıldığında azalmış proliferasyon bulunur (70,96). Yaşlı hastalarda bu tür proliferatif defektler daha sık görülür. T lenfositlerinde sıklıkla IL-spesifik m-RNA'lar ve fonksiyonel interlökinler (IL-2, interferon  $\gamma$ , IL4, IL-5, IL-10) azalmıştır (81,97-99).

Diğer bilinen anormallikler; T hücrelerinin anti-CD2 ve anti-CD3 ile aktivasyonuna cevap azalması, T hücre reseptör bağlanmasını takiben hücre içi tirozin kinaz ekspresyonunun az oluşu, azalmış ZAP70 mobilizasyonu, CD95 ekspresyonunda artış ile birlikte T hücre ölümünün artışıdır (100-103).

**İmmünglobülinlerin sınıf dönüşüm (Switching) defektleri:** Belki de immün disfonksiyona katkıda bulunan bir faktör olarak, CVID'lilerin L-Selektin, atraktin, CD40 ligandı gibi adezyonda rol oynayan hücre yüzeyi moleküllerinin ekspresyonu azalmıştır (104-106). Aktive CD4+ lenfositlerce eksprese edilen CD40 ligandının B hücre proliferasyonu, farklılaşması ve izotip değişmesinde önemli görevleri vardır. CVID'lilerin önemli bir kısmında CD40L mRNA'sı ve fonksiyonel CD49L protein ekspresyonu anlamlı derecede azalmıştır. Bu da yetersiz sinyal iletimini ya da bozulmuş aktivasyonu düşündürmektedir (104).

CVID'li hastaların B hücrelerinin anti CD40 ve IL-4 varlığındaki in vitro kültüründe normal proliferasyon ve normal miktarlarda IgE sentezi olur. Bu durum CVID'lilerin çoğunun B lenfositlerinin normal fonksiyonlu olduğu hipotezini desteklemektedir (88,107).

CVID B hücrelerince 4 çeşit in vitro Ig izotip sentezi izlenmektedir. Hastaların %25'inde normal miktarlarda IgM ve IgG üretilirken, IgA yetersizdir. Kalan hastalar IgG ve IgA sentezleyemezler. Bunların da çoğu normal ya da azalmış IgM üretirler (88).

CVID'in temel karakteristiği belirgin antikör defekti olmasına rağmen klinik patolojiye, immün sistemin fazla aktivasyonu da eklenebilir. Bazı vakalarda özellikle de splenomegali ve lenfadenopatisi olanlarda IL-4 ve IL-6'nın serum seviyesi artmıştır (91). Artmış IL-4 ve IL-6 seviyeleri, neopterin ve CD8+ T lenfosit seviyelerinin artışıyla ayrıca da CD4+ T lenfosit ve CD19+ T lenfositlerinin azalmasıyla birlikte olabilir.

Oksidatif stres belirleyicileri ve özellikle kronik inflamasyon nedeniyle oluşanlar tespit edilebilirler; bazı vakalarda artmış cAMP bağımlı protein kinaz A tip 1 (PKA1) ve artmış endojen cAMP seviyeleri tespit edilmiştir. PKA1, T hücre proliferasyonunun inhibitörüdür. Bu çeşit immün aktivasyon da defektif T hücre fonksiyonuna katkıda bulunabilir (91,108).

**Monosit/makrofaj defektleri:** CVID'de monosit makrofaj defektleri de tespit edilmiştir. Kanda ve kültür süpernatantlarında artan IL-6 konsantrasyonu genelde monosit orijinlidir. Ayrıca daha fazla sayıda lipopolisakkarit ile stimule edilmiş CD14+ monositler IL-12'yi intrasellüler olarak eksprese ederler (109). Bu dengesizlik immün cevabı antikör üretiminden uzaklaştırır ve bu da CVID'deki T hücrelerinin antijen spesifik bellek hücreleri oluşturamamasını açıklayabilir (109). Monosit aktivasyonu kronik inflamasyon ve granülomatöz reaksiyonlarda rol oynar (110,111).

**Genetik anormallikler:** CVID günümüzde intrinsik B hücre defektinin olduğu ya da B hücre disfonksiyonunun T ve B hücre ilişkisiyle olduğu heterojen bir hastalık grubu olarak görülmektedir. Vakaların çoğunda aile öyküsünde benzer defektler yoktur. Fakat ailelerin %10-20'sinde ailenin diğer bir üyesinde selektif IgA eksikliği, IgG eksikliği ve çok daha nadiren de CVID olabilir. Hastalık bulunan 101 ailenin incelendiği bir çalışmada MHC klas II ve MHC klas III'de bir hassasiyet bölgesi gösterilmiştir (78,79). Fakat bu konu farklı MHC haplotiplerinin değişik etkiler göstermesi nedeniyle net değildir. Bir polimorfizm geni olan TNF alfa geni, özellikle granülomatöz değişikliklerle giden bir CVID formuyla ilişkilendirilmiştir (110,111).

Son yıllarda primer immün yetmezliklere neden olan birçok mutasyon tanımlanmaktadır. CVID'li hastaların bir kısmında gösterilen ICOS, TACI, CD19, BAFFR gen defektleri bunlardandır. Bir çalışmada 32 CVID'li hastanın dördünde (%12,5) uyarılabilir ko-stimülatörün (ICOS) eksikliği tarif edilmiştir (112). ICOS aktive T hücreleri tarafından eksprese edilir ve bu çalışmada homozigot ICOS geni delesyonları gösterilmiştir. ICOS'un eksikliği B hücre farklılaşmasında T hücre yardımının eksikliğiyle sonuçlanır. Ayrıca izotip değişimi ve hafıza B hücre oluşumu etkilenir (112).

BAFF-R gen defekti ilk kez, tekrarlayan pnömoni, oral moniliazis, hipogammaglobulinemi ile başvuran bir hastada ekson 2'de 30bp delesyon tesbit edilmiştir (113). Daha sonra 53 hastada taramalarda çeşitli gen polimorfizmleri bulundu (114).

Yine otozomal resesif geçiş gösteren CVID'li 9 aileden bir hastada, sporadik 44 hastanın 2'sinde (%4,5) TACI (C104R) mutasyonu tesbit edilmiştir. Salzer ve ark. 162 CVID'li olgunun 13'ünde (%8) homozigot TACI (5144X ve C104R) mutasyonlarını tanımlamışlardır (115).

**CD19 eksikliği:** B lenfositlerin yüzeyinde pre ve matüre B hücre reseptörleri ile birlikte CD19, CD21, CD81 ve CD225 gibi ko-reseptörler de bulunmaktadır. CD19 proteini, olgun B lenfositlerinin yüzeyinde CD21, CD81 ve CD225 ile birlikte bir kompleks oluşturmaktadır. Bu kompleks ise B hücre reseptörü ile birlikte görev yapmakta ve antijen ile uyarı sonrasındaki olayları düzenlemektedir (116).

Sık tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren 10 yaşındaki bir hastamızda Erasmus tıp merkezi ile ortaklaşa yürütülen çalışma sonrasında ilk kez CD19 gen defekti gösterildi (117). Daha sonra Kolombiya'dan 33, 35 ve 49 yaşlarında ikisi kız biri erkek 3 kardeş olguda daha CD19 gen defektine bağlı immün yetmezlik tablosu tanımlandı (118). Japonya'dan 8 yaşındaki bir erkek olguda da CD19 gen defektine bağlı hipogammaglobulinemi tablosu bildirilmiştir (119).

**Klinik özellikler:** CVID'lilerde en sık görülen enfeksiyonlar tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve en sık da bakteriyel pnömonidir (120,121). Semptomlar ilk olarak çocukluk çağında ya da daha sık olarak puberteden sonra başlar. Fizik muayenede otit, sinüzit, akut ya da kronik akciğer hastalığının bulguları ve büyüme geriliği görülebilir. Çomak parmak uzun süren akciğer hastalığını düşündürür. Bazı hastalarda lenfadenopati ve hepatosplenomegali görülebilir. Hastalarda hemolitik anemi, trombositopeni, artrit, malabsorbsiyon gibi otoimmün hastalıklar oldukça sık gelişebilmektedir (70).

Erkekler ve kadınlar eşit etkilenmelerine rağmen yaş olarak fark vardır. Yapılan bir çalışmada 248 hastada semptomların başlangıç yaşının erkekler için 23, kadınlar için 28 olarak bulunmuştur. Ortalama tanı yaşının ise erkek için 29, kadın için 33 olduğu saptanmıştır (70).

**Enfeksiyonlar:** İngiltere'de yapılan bir çalışmada 240 hastanın 151'inde (%63) teşhisten önce bir ya da daha fazla pnömoninin olduğu, 86'sında (%36) sinüzit, otit ya da mastoiditin olduğu bulunmuştur (71). Bir diğer çalışmada da 248 hastanın %78'inin teşhis öncesi bir ya da daha fazla pnömoni atağı yaşadığı tespit edilmiştir (70). Bronşektazi teşhis gecikmesinde ya da optimal tedavi geciktiğinde gelişebilir (71,122). Bir seride 42 hastada (% 18) teşhis öncesi veya teşhis sırasında bronşektazi geliştiği bulunmuştur (71). Farkedilmeyen CVID'li hastalara göğüs hastalıkları kliniğinde rastlanabilir. Bu bulgular tüm bronşektazili hastaların immün yetmezlik açısından araştırılması gerektiğini vurgulamaktadır. Sinopulmoner enfeksiyonlarda en sık bulunan bakteriler H. influenza, S. pneumoniae ve stafilokoklardır. Daha nadir durumlarda enfeksiyonlar, fırsatçı mikroorganizmalar: P. carinii, Mikobakter türleri ve mantarları içerebilir (70,123,124). Uzun süren Mikoplazma pnömoni enfeksiyonları da nadir değildir (125). CVID'li hastaların yaklaşık %5'inde üriner sistem ve eklemlerde mikoplazma enfeksiyonu gelişir. Nadiren sistemik yayılım ve derin apse oluşabilir (126). Viral enfeksiyonlar genellikle iyi tolere edilir; bununla birlikte SSS'nin enteroviral enfeksiyonu, ekovirus 11'e bağlı nadir bir komplikasyondur. Bu özellikle IVIG tedavisi alan hastalarda önlenebilir (120,127).

**Gastrointestinal sorunlar:** Bazı CVID'li hastalarda inflamatuvar barsak hastalığı bulgularıyla başvurulabilir ve hastalığın patolojik olarak karakteristik özellikleri olmayabilir. Sonuçta diyare, malabsorbsiyon ve kilo kaybı görülür (70,128).

Cunningham serisinde 248 hastanın 53'ünde (%21) GİS hastalığı bulunmuştur (70). Steatore, folat ve vitamin B12 eksikliği, laktoz intoleransı, generalize disakkaridaz eksikliği, protein kaybettiren enteropati ve villöz dizilim bozulmasıyla kendisini gösteren kronik malabsorbsiyon CVID'li hastalarda sık görülür (129). Giardia lamblia ya da Campylobacter türleri bazı hastalarda tespit edilebilir. CVID'li hastaların GİS patolojilerinin değerlendirildiği bir çalışmada 43 hasta incelenmiştir (128). Onundan bir ya da daha fazla biopsi alınmış ve mikroskopik inceleme hafiften ağıra doğru seyreden villöz atrofi, granülomatöz inflamasyon ya da graft versus host hastalığına benzer bulgular şeklinde tarif edilmiştir. Giardia türleri 3 vakada tespit edilmiş ve 2 hastada da ince barsak lenfoması bulunmuştur. CVID'li hastalarda diğer önemli bir ajan Helicobacter

pylori'dir. 34 dispeptik şikayeti olan CVID'li hastanın incelendiği bir çalışmada biopsilerde %41 oranında H. pylori'nin görüldüğü rapor edilmiştir (130).

CVID'li hastaların ince barsaklarında nodüler lenfoid hiperplazi görülebilir. Endoskopik incelemeler, lamina propriada germinal merkezleriyle geniş lenfoid follikülleri göstermektedir. Bu da etrafı saran mukozanın protrüzyonuna ve nodüler ya da polipoid görünüme neden olmaktadır (128). Lamina propriadaki plazma hücreleri genelde yoktur ya da ciddi anlamda azalmıştır.

Nodüler lenfoid hiperplazili birçok hasta G. lamblia ile enfekte olmadıkça asemptomatikler ve parazitlerin eradikasyonu semptomları düzeltir. Ancak nodüler lenfoid hiperplazi boyutlarını değiştirmemektedir. Ayrıca CVID'li hastalar G. lamblia enfeksiyonundan başka enteropatojenlerle de enfeksiyonlara özellikle de Salmonella, Shigella ve Campylobacter ile enfeksiyonlara açıktır (121).

**Otoimmünite:** Otoimmün hastalıklar CVID'li hastalarda sık görülürler. Hastaların %20-25'i tanı sırasında ya da sonrasında bir ya da daha fazla otoimmün hastalık geliştirebilmektedirler (70,71,131).

Erişkin CVID'lilerde romatoit artrit, dermatomyozit, skleroderma, sistemik lupus eritematosise benzeyen durumlar tarif edilmiştir (120,131,132). Otoimmün hemolitik anemi, idiopatik trombositopenik purpura (133), otoimmün nötropeni, pernisiyöz anemi (134), kronik aktif hepatit, alopesi, parotitis, primer bilier siroz gözlenmiştir. Mannoza bağlayan lektinin polimorfizmleri otoimmünite ile ilişkilendirilmiştir (135).

**Granülomlar:** Hem erişkin hem de pediatrik CVID'li hastalarda akciğer, dalak, karaciğer, deri ve diğer dokuların kazeifiye olamayan granülomları gelişebilir. Bu durum sarkoidoza benzer ve kesin nedeni bilinmemektedir (136,137). T hücre defekti, splenomegali ve otoimmün hastalıkları belirgin olan hastalarda granülomlar daha sık görülür. TNF polimorfizminin bu durumla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (110,111).

**Malignite:** Lenforetiküler ve gastrointestinal maligniteler adolesan ve erişkin CVID'li hastalarda yüksek insidans da görülür (70,138,139). Normal populasyonla karşılaştırıldığında CVID'liler 8-13 kat daha fazla kanser insidansı gösterirler. Kadınlarda lenfoma sıklığı 438 kat yüksek olarak bulunmuştur (138). Diğer konjenital immün yetmezliklerde olduğu gibi lenfomalar CVID'lilerde ektranodal ve B hücre kökenli olma eğilimindedirler. Nodüler lenfoid hiperplazi diğer immün yetmezliklerde görüldüğünde genelde iyi diferansiye olmadığı halde CVID'lilerde iyi diferansiye olma eğilimindedir, immünoglobulin salgırlar ve çoğunlukla Epstein-Barr virus (EBV) negatiftirler.

Bir çalışmada 248 CVID'li hastanın 19'unda (%7,6) lenfoma görülmüştür (70). Bunların 14'ü kadındır. Bir başka grupta düşük dereceli B hücreli lenfoma olan mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) tespit edilmiştir (140). Bu hasta grubunda üç mide kanseri vakası görülmüştür. Yapılan diğer bir çalışmada 240 CVID'li hastanın 2'sinde mide kanseri görülmüştür (71).

Artan malignansi riskinin nedenleri açık değildir ancak temelde birkaç hipotez vardır; bunlardan en önemlisi immün regülasyon bozukluğudur (1). İkincisi de tekrarlayan ya da kronik antijenik stimülasyondur (141,142). CVID'lilerdeki lenfomalar, lenfositlerin kronik stimülasyonuna ve proliferasyonuna bağlanabilir. Lenfoma gelişen CVID'li hastalarda EBV daima izole edilememektedir. Fakat lenfoma patogenezinde EBV'den şüphelenilmektedir (143). Başka bir hipotez; sekretuar IgA'nın yokluğu nedeniyle H. pylori'ye karşı savunmanın yetersiz kalması ve böylece mide kanserinin oluşmasıdır (144).

CVID'de mide kanseri insidansının artmasının bir nedeni bu hastalıkta aklorhidri sıklığının artması olabilir. Çünkü benzer şekilde aklorhidri sıklığının arttığı pernisiyöz anemide de mide kanseri sıklığı artmıştır (143,145,146).

Mitojenlere intrinsik kromozomal hassasiyet ve artmış kromozomal radyosensitivite kanser patogenezinde önemli bir diğer mekanizmadır (147).

**Laboratuvar bulguları:** Hastalarda serum Ig seviyeleri ısrarcı olarak düşüktür, fakat X-linked agammaglobulinemia (XLA) hastalarına göre yüksektir. IgG seviyeleri nadiren 300 mg/dl'i geçer, çok ender olarak 500 mg/dl'e kadar ulaşabilir. IgM ve IgA seviyeleri düşüktür. Ig seviyelerinde farklılıklar görülebilir, bazı IgA eksikliği ve IgG alt grup eksikliği vakaları ileride CVID geliştirebilirler (148,149).

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

Periferik kanda lenfosit alt grupları genelde normaldir. Fakat düşük CD4/CD8 oranı (<1) sık görülür. Bunun nedeni de artmış CD8+ T lenfositleri ve/veya azalmış CD4+ T hücreleridir. CD8+ T hücreleri özellikle splenomegali ve bronşektazisi olan hastalarda artmış olarak bulunmaktadır (92).

T hücre fonksiyonunu ölçmekte kullanılan testler CVID'li hastaların %50'sinde normalin altındadırlar (70,74). Hastaların küçük bir grubunda T hücre cevapları çok düşük bulunabilir. Ayrıca bazı araştırmacıların gösterdiği gibi bir kısım CVID'li hastada

lenfokinlerin azalmış üretimi ve T lenfosit aktivasyon belirleyicilerinin düşük ekspresyonu mevcuttur (97,98,104).

**Tanı ve ayırıcı tanı:** European Society of Immunodeficiency (ESID) kriterlerine göre konur (46). Bunlar; serum immunoglobulin (IgG, A ve M) düzeylerinden en az bir veya ikisinin yaşa göre normal değerlerin 2 SD'un altında olması, izohemaglutinin titresinin yokluğu ve/veya pnömokok antikor yanıtının düşüklüğü ile diğer hipogammaglobulinemi nedenlerinin ekarte edilmesidir.

CVID tanısı diğer bilinen immün yetmezlik sendromlarının ayırıcı tanısıyla mümkündür. Birçok hastada IgG seviyesi 400 mg/dl veya daha azdır ve %70 hastada IgA seviyesi çok düşük ya da sıfırdır (1). XLA'nın aksine B lenfositleri genelde vardır.

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

Hiper IgM sendromları XLA ve X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom gibi diğer genetik immün yetmezlikler moleküler yöntemlerle mutlaka ekarte edilmelidir (83). Bu hastalıklar normal genleri göstererek ya da CD40 ligandının varlığını göstererek, Btk ya da sinyal proteini, SLAM ilişkili proteini (SAP) göstermekle ekarte edilir. Çok nadiren CVID fenotipindeki hastada adenozin deaminaz eksikliği de bulunabilmektedir (150).

### **Tedavi:**

**İmmünglobülin replasmanı:** 3-4 haftada bir 400 mg/kg dozda verilen IVIG replasmanı ile enfeksiyonlar kontrol altına alınabilir ve normal yaşamlarını sürdürebilirler. CVID'li hastalarda enfeksiyon sıklıklarının azaltılabilmesi için serum IgG düzeylerinin 500 mg/dl üzerinde tutulması tavsiye edilmektedir (151).

Kronik akciğer hastalığı olan hastalar 600-800 mg/kg/ay IVIG tedavisine ihtiyaç duyarlar (152). İnce kesitli tomografide standart dozlarda IVIG tedavisi alan CVID'li hastalarda bronşektazi alanları görülebilmektedir (122). Bu durumlarda yüksek IVIG dozları gereklidir.

İmmün yetmezliği ve romatoid artrit benzeri hastalığı olan hastalarda IVIG tedavisinden sonra eklem sorunları kaybolabilmektedir (153). Enfeksiyon riski nedeniyle CVID'lilerde idrar sondalarından kaçınılması gerekir.

SSS enteroviral enfeksiyonları CVID'lilerde de görülebilmektedir. Bu durumda yüksek doz ve intratekal IVIG tedavisi tavsiye edilmektedir (154).

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

GİS semptomları ve malabsorbsiyon, G. lamblia yönünden araştırmayı gerektirir (129). Genelde dışkı incelemesi güvenilir olmadığından negatif sonuçlardan sonra Giardia'ya özgü Elisa testi ya da Giardia trofozoidleri yönünden ince barsak biyopsisi yapılmalıdır. Metronidazol tedavisi sıklıkla GİS şikayetlerinde düzelme sağlar.

Diğer vakalarda intestinal bakteriyel aşırı çoğalmayı kontrol altına almak için antibiyotik tedavisi verilmesi diareyi ve malabsorbsiyonu azaltabilir. İyi sonuç alınamayan hastalarda inflamatuvar barsak hastalıklarında kullanılan ajanlar (mesalamin) denenebilir. Ciddi malabsorbsiyon geliştiğinde parenteral beslenme gerekebilir veya kısa dönem kortikosteroid tedavisi denenebilir (1).

**Diğer tedaviler:** Otoimmün hastalığı olan CVID'liler için steroid tedavisi gerekebilir. Otoimmün hastalıkların en sık görüleni, otoimmün hemolitik anemi ve idiopatik trombositopenik purpuradır (1). Bunlar da sıklıkla tedaviye resistandır. CVID'de immüsupresif tedaviden kaçınılmalıdır, fakat kısa dönemli steroid tedavisi iyi tolere edilebilmektedir. Nadiren splenomegalinin, hipersplenizmle beraber olduğu durumlarda splenektomi gerekebilir. Bu durumda da septisemi riski artar ve profilaktik antibiyotik mutlaka verilmelidir.

Akciğerlerin lenfoid interstisyel infiltrasyonu çok ciddi olabilir. Steroid tedavisi gerekebilir. Siklosporin de başarıyla kullanılmıştır (155). Granülomatöz hastalık akciğer dokusunda skar dokusu oluşturup, organ disfonksiyonuyla sonuçlanabilir. Steroid tedavisi bu hastalarda da denenebilir (137). Hidroksiklorokin ve monoklanal anti-TNF antikoru kullanımı tedavide kullanılan diğer ajanlardır (137,156).

Bazı CVID'li hastaların lenfositlerinin in vitro IL-2 üretiminin belirgin derecede az olması gözlemine dayanarak, seçilmiş bir grup CVID'li hastaya IL-2 verilmiş ve hücrel immün yanıtta düzelme saptanmıştır (81,98,104). Çok pahalı olan bu tedavi şeklinin standart hale gelmesinden önce daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

T hücre fonksiyonları normal veya normale yakın olan CVID'li hastalarda immüsupresyon riski olduğundan ve hastaların çoğunda IVIG tedavisiyle iyi sonuç alındığından hematopoetik kök hücre nakli uygulanmamaktadır. Hastalıkta kendiliğinden iyileşme olmaz. Fakat önceden de belirtildiği gibi HIV enfeksiyonu gelişmiş az sayıdaki

CVID'li hastada immünoglobulin seviyelerinin normale dönmesi ve antikor yanıtlarının düzelmesi görülmektedir (90). Bu deneyim diğer daha az virulan stimulusun antikor sistemini aktive etmede etkili olabileceğini düşündürmektedir.

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

CVID'de ortalama 248 hastalık bir grupta yedi yıllık takip boyunca mortalite %23-%27 olarak hesaplanmıştır (70). Kadınların ortalama ölüm yaşı (45,5 yaş) erkeklerden (40 yaş) daha ileri olarak bulunmuştur. Ölümün en sık nedeni lenfomadır. İkinci ölüm nedeni kronik pulmoner enfeksiyonlar ve buna bağlı kalp yetmezliğidir (70). Bu grupta, erkeklerin CVID tanısı aldıktan sonra 20 yıl yaşama ihtimali %64 olarak hesaplanmıştır. Bu oran aynı yaştaki normal erkekler için %92'dir. Benzer şekilde, CVID tanısı alan kadın hastalar için tanıdan sonra 20 yıl yaşama ihtimali %67'dir, bu aynı yaştaki kadınlar için %94'dür.

IVIG, antibiyotik ve diğer ajanların etkisini daha kesin belirleyebilmek için daha uzun dönemli takip sürelerine ihtiyaç vardır.

### 3.1.6 Selektif IgG alt grup eksiklikleri

Selektif IgG alt grup eksikliği, bir veya birkaç alt grubun eksikliği ile birlikte total IgG düzeyinin normal veya normale yakın olması şeklinde tanımlanmaktadır. IgG alt grup düzeyinin yaşa göre olması gereken değer 2 SD altında olması gerekmektedir. Normal düzeyler yaşa ve topluma göre farklılık gösterdiğinden, o toplum için yaşa uygun referans değerler kullanılmalıdır (157). Normal popülasyonun %20'sinde bir veya iki IgG alt grup düzeyi düşük bulunmaktadır. Birçok IgG alt grup eksikliği olgusu özellikle IgG4 eksikliği (ölçüme bağlı olarak normal popülasyonun %10-20'inde IgG4 eksiktir) asemptomatiktir. Bu nedenle bu tanım bir hastalığı tanımlamaktan çok bir laboratuvar bulgusudur (158).

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

IgG alt grup eksikliği genellikle tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu veya astım, bronşit, bronşiektazi gibi akciğer problemi olan olgularda tanımlanır. IgG grup eksikliği diğer primer immün yetmezliklerin (selektif IgA eksikliği, polisakkaridlere bozulmuş yanıt, ataksi telenjiektazi, yaygın değişken immün yetersizlik (CVID), Wiskott-Aldrich Sendromu gibi) bir parçası ya da sekonder antikor eksikliğinin (HIV enfeksiyonu, siroz) bir parçası olabilir. Bir kısım otoimmün hastalıklarda (ITP, SLE) ve çeşitli mukokütanöz sendromların parçası olarak da bildirilmiştir (11,159).

IgG2 eksikliği çocuklarda en yaygın olan alt grup eksikliğidir. Erkeklerde kızlardan daha sıktır. Normal kan vericilerinin %4'ünde subnormal IgG2 seviyesi bildirilmektedir. IgG2 eksikliği çocuklarda tekrarlayan enfeksiyonlarla en sık birlikte olan alt grup eksikliğidir. Semptomatik pek çok hastada sıklıkla H. influenzae veya pnömokok olmak üzere tekrarlayan veya kronik solunum yolu enfeksiyonu vardır. Diğerlerinde alerji veya astım olabilir. Nadiren menenjit gibi daha ciddi enfeksiyonlar görülür. Polisakkarid antijenlere karşı gelişen antikorların çoğu IgG2 içerdiğinden, IgG2 eksikliği bozulmuş polisakkarid yanıtıyla birlikte (160). Bu hastaların bazılarında kalıcı, sıklıkla geçici olmak üzere polisakkarid antijenlere yanıt verme yeteneğinde defektler söz konusudur.

IgG4 eksikliği en sık görülen alt grup immün yetersizliktir. IgG4 eksikliği olan pek çok olgu asemptomatik olmasına rağmen, özellikle pulmoner olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonu olan IgG4 eksiklikli olgular da bildirilmiştir.

Birçok viral ve bakteriyel antijene karşı antikor yanıtlarında IgG alt grupları arasında farklılıklar vardır. Pnömomokok polisakkaridlerine karşı antikor titreleri en iyi serum IgG2 konsantrasyonu ile uyum gösterir. Diğer taraftan tetanoz antikorları IgG1 tipindedir. Kronik şistozomiazisli ve filariazisli hastalardaki yüksek antikor titreleri ise IgG4 ile sınırlıdır. Antijen maruziyetini takiben IgG alt gruplarının ortaya çıkışlarının karakteristik bir paterni vardır. Başlangıçtaki IgM yanıtından sonra, önce IgG1 ve IgG3 belirir. Daha sonra sekonder immün yanıt sırasında IgG2 ve IgG4 oluşur.

IgG alt grup eksikliklerinin moleküler mekanizmaları bilinmemektedir. Fakat DNA defektlerini, transkripsiyonel defektleri, mRNA translasyonel defektleri, Ig molekülünün post-translasyonel modifikasyonunu veya post-transkripsiyonel anormallikleri içerir.

Polisakkarid yanıtı bozuk olan veya selektif IgA eksikliği olan olgularda olduğu gibi tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan hastalarda, alt grup eksikliğinden şüphelenilmelidir. Genellikle kronik otit, sinüzit veya bronşit, ara sıra da mastoidit, pnömoni, bronşiektazi gibi daha ciddi enfeksiyonlar görülür. Sorumlu bakteriler sıklıkla pnömokok, H. influenza,

meningokok ve grup B streptokok gibi polisakkarid kapsülü olanlardır. Bazı hastalar da solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenen inatçı astım ataklarıyla prezente olur.

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

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

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

IgG alt grup eksikliği olup normal antikor fonksiyonu gösteren ve solunum yolu enfeksiyonu geçiren bireylere IVIG vermeye gerek yoktur. Tekrarlayan ciddi solunum yolu enfeksiyonu ve alt grup eksikliği olan hastalar IVIG tedavisinden yarar görürler. Uzamış antibiyotik kullanımına yanıtızsızlık, ciddi semptomlar ve persistan radyolojik bulguların varlığı IVIG kullanımını destekler.

### **3.1.7 Spesifik Antikor Eksikliği**

Selektif antikor eksikliği olarak da isimlendirilen bozulmuş polisakkarid yanıtı, 2 yaşından büyük şahıslarda tekrarlayan bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları, polisakkarid antijenlerin çoğuna karşı yanıtızsızlık veya subnormal yanıt, normal ya da yüksek Ig ve IgG alt grup düzeyleri ve protein antijenlere karşı korunmuş antikor yanıtıyla karakterizedir. Bu durum normal Ig'li antikor eksikliği ile karıştırılmamalıdır.

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

### 3.1.8 $\kappa$ ve $\lambda$ Zincir Eksikliği

$\kappa$  ve  $\lambda$  zincir eksikliği immün yetersizliği olan sayılı olguda bildirilmiştir. Bernier ve arkadaşları tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve diarezi olan bir çocukta  $\kappa/\lambda$  oranının beklenenin (1,5-2 arası) altında (0,66) olduğunu göstermişlerdir (161). Bu hastada eşlik eden IgA eksikliği mevcuttu. Daha sonra hipogamaglobulinemisi, tekrarlayan enfeksiyonları ve pernisiyöz anemisi olan 2 erkek çocukta  $\kappa/\lambda$  oranının düşük olduğu bildirilmiştir. Yine kistik fibroz ve IgA eksikliği olan diğer bir hastada  $\kappa$  tip Ig'lerin yokluğu bildirilmiştir. Bu hastaların  $\kappa$  zincir bölgesi genlerinde yapılan dizi analizi, her bir allelde iki farklı nokta mutasyonun varlığını göstermiştir.

Tanı, serumda  $\kappa$  ve  $\lambda$  zincir düzeyi tayini veya  $\kappa$  ve  $\lambda$  zincir antiserumu kullanılarak immünoelektroforez analizi ile hastanın serumunun incelenmesi ile konur (11,159,161).

### 3.1.9 Selektif IgM Eksikliği

Selektif IgM eksikliği diğer Ig'ler ve T hücre immünitesi normalken IgM'in izole yokluğu veya belirgin azlığı ile birlikte sık enfeksiyonların görülmesi olarak tanımlanır. Nadir görülen bir sendromdur.

IgM eksikliği diğer immün yetmezliklerin bir parçası olabilir (örneğin: XLA veya diğer kombine immün yetersizlikler). IgM eksikliği aynı zamanda bazı çölyak hastalarında, Bloom sendromunda ve SLE hastalarında bildirilmiştir. Bu hastalıklarda IgM düzeyi primer immün yetmezlik hastalarında olduğu kadar düşük düzeyde olmamaktadır ve özellikle çölyak hastalığında altta yatan hastalık iyileştiğinde geri dönüşümlü olabilmektedir.

Patogenezi *in vitro* çalışmalarda IgM sentezi ile yakından ilgili olan B hücre defektleri ve supresör T hücre defektleri tanımlanmıştır (162). Bu hastalarda difteri, tetanoz ve pnömokok polisakkarid aşılama sonrası antikor yanıtları baskılanmış olmasına rağmen total IgG düzeyleri normaldir.

Bu hastalarda meningokok sepsisi, psödomonas nazofaranjiti ve diğer bazı bakteriyel enfeksiyonlar bildirilmiştir (162). Nadiren molluskum contagiosum ve variola gibi viral enfeksiyonlar da bildirilmiştir. İzole hastalarda SLE ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün durumlar, tekrarlayan hordeola ve sarkom bildirilmiştir (162).

Laboratuvar çalışmalarında IgM eksikliği, değişik antikor yanıtları, normal B hücre sayısı saptanabilir. Hastaların büyük çoğunluğunda T hücre sayısı ve fonksiyonları normaldir.

Selektif IgM eksikliği diğer immün yetmezlikli hastalara benzer şekilde tedavi edilir. Belirgin antikor eksikliği olan hastalarda IVIG verilir. Profilaktik antibiyotik kullanımı ve

ateşli hastalıklarda acil tedavi şarttır. Spesifik antikor yanıtları normal ise meningokok ve pnömokok aşılı yapılmalı ve antikor cevabı araştırılmalıdır (11,159).

### **3.1.10 Hiper-IgM sendromu**

Bu sendrom benzer klinik prezentasyon gösteren farklı antiteleri kapsamaktadır. X'e bağlı ve otozomal resesif geçiş gösteren formları vardır (10). X'e bağlı formda CD40 ligandının eksikliği veya bozukluğu, otozomal resesif formlarda CD40'la aktive olmuş sistidin deaminazın (AID) ya da urasil-DNA glikozilazın (UNG) defektleri söz konusudur (10,163). Böylece B lenfositlerinin Ig üretiminde IgM'den IgA ve IgG geçişinde sorun olur. En sık olarak tekrarlayan bakteriyel ve fırsatçı ajanlarla solunum yolu enfeksiyonları, P. carini pnömonisi ve Cryptosporidium enfeksiyonları görülür (164).

Serumda artan veya normal IgM ile azalmış IgA, IgG, IgE seviyeleri tipiktir (164). B ve T lenfosit sayıları genelde normaldir. Hastaların %50'sinde nötropeni tespit edilmiştir. X'e bağlı formda tanı aktive CD4+ T hücrelerindeki CD40 ligandının azalmış veya olmayan ekspresyonunun gösterilmesiyle doğrulanır. Kesin tanı mutasyon analizi ile mümkündür (1). Tedavide düzenli IVIG infüzyonları ve profilaktik antibiyotik kullanımı, enfeksiyon sıklığını azaltmada oldukça başarılıdır. Kök hücre nakli de başka bir seçenektir.

## **3.2 AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER**

### **(SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY: SCID)**

Ağır kombine immün yetmezlik sendromu (SCID) humoral ve hücrel immünitede yetmezlik, ağır lenfopeni ve T ile B lenfosit fonksiyonlarında yetmezlikle karakterize bir grup heterojen hastalığı temsil eder. NK hücrelerinin gelişimini ilgilendiren bozukluklar da çeşitli durumlarda eşlik etmektedir. Primer immün yetmezlik sendromlarının en ağır formunu oluşturur. Hastaların bir bölümü tanı konulamadan kaybedildiği için; SCID' in görülme sıklığı değişmekle birlikte 1/30000-1/70000 olarak tanımlanmaktadır (165,166). Süt çocukluğu döneminde özellikle akciğer ve karaciğerde ciddi zararlanmalara yol açan, fırsatçı enfeksiyonların araya girmesi ile mortalite ve morbitenin arttığı bir hastalık grubudur. Bu nedenle SCID pediatrik aciller arasında yer almaktadır. En sık görülen formu X'e bağlı kalıtılan SCID olmakla birlikte otosomal resesif kalıtılan formlar her iki cinste görülmektedir. Ülkemizde otozomal resesif formların daha sık olduğu düşünülmektedir. Ağır kombine

immün yetmezlikte tedavi seçimi ve kemik iliği transplantasyonu açısından hastanın hızla değerlendirilmesi önem kazanmaktadır (167,168).

Hastalık ilk kez fatal konjenital lenfosit eksikliği adıyla 1950 yılında Glanzmann ve Riniker tarafından tanımlanmıştır (169). Bruton'un agammaglobulinemiği tanımlamasından sonra ise Hitzig ve Willi, 1961 yılında infantlarda fatal seyirli familial alenfositoz ve agammaglobulinemiği tanımlamışlardır (170). Son 30 yıllık dönemde ise hastalığın değişik fenotipleri ve bunların moleküler temelleri anlaşılmaya başlanmıştır. Hastalarda, alta yatan genetik bozukluk farklı olmasına rağmen hayatın ilk 6 ayı içerisinde benzer belirtiler ortaya çıkmaktadır (171,172). Enfeksiyon başlıca başvuru nedeni olup genellikle alışılmadık dışında fırsatçı ajanlara bağlıdır. Ortak olarak görülen enfeksiyon ajanları tablo 3.3'de belirtilmiştir.

**Tablo 3.3: SCID'li hastalarda sıklıkla görülen enfeksiyonlar (173).**

Bakteri	Gram negatif sepsis Dissemine BCG enfeksiyonu
Mantar	Kandidiazis Aspergillozis
Parazit	Pneumocystis carinii pnömonisi
Virus	CMV enfeksiyonu Parainfluenza virus enfeksiyonu Adenovirus enfeksiyonu RSV enfeksiyonu Dissemine varisella Molluskum contagiosum

Hastalarda enfeksiyonlara ek olarak, diyare ve malabsorbsiyona ikincil olarak gelişen büyüme geriliği görülmektedir. Timus yokluğu veya hipoplazisi ile birlikte lenf nodları hipoplaziktir. Göğüs radyografisinde timus gölgesinin olmadığı sıklıkla saptanmaktadır. Canlı bir aşı olan BCG aşısı disseminasyona yol açabilmekte ve fatal sonuçlanabilmektedir. Özellikle kök hücre transplantasyonu sonucunda gelişen T lenfosit yapılılaşmasıyla dissemine olmuş bakteriye karşı oluşan granümatöz immün yanıt ciltte, kemikte ve karaciğerde zedelenmeye ve hastalık tablosuna yol açabilmektedir. Ağır kombine immün yetersizlikte anneden plasenta aracılığı ile geçen alloreaktif T lenfositler, graft versus host hastalığına benzeyen bir klinik tabloya neden olabilmekte; ciltte döküntü, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, eozinofili ve kan tablosunda ağır bozukluklar oluşmaktadır. Son dönemde aslında ağır kombine immün yetersizlik olan bir erkek çocuğun dar repertuarlı maternal T

lenfositlerle enfeksiyon sıklığı olmakla beraber Ig üreterek 8 yaşına kadar yaşadığı tanımlanmıştır. Bu hastalarda irradiye edilmeden verilecek kan ürünleri, alloreaktif T lenfositler nedeni ile fatal graft versus host (GVHD) reaksiyonuna neden olabilmektedir. Bu durum transfüzyona bağlı GVHD hastalığı olarak tanımlanmaktadır. SCID'de ciltte siğil ve molluskum contagiosum, ekzema, alopesi, seboreik dermatit, sellülit gibi bulgular gözlenebilmektedir. Ayrıca santral sinir sistemine ait çeşitli belirtiler klinik tabloda olabilmektedir.

SCID'li hastaların çoğunda CD3+ T lenfosit sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'den daha azdır (Normal:  $3000-6500/\text{mm}^3$ ). B hücre ve NK lenfosit sayısı altta yatan genetik defekte bağlı olarak değişkenlik gösterir (47,164). Buna göre SCID sınıflaması tablo 3.4'deki gibidir.

Hastalarda gecikmiş tip hipersensivite deri testlerine (PPD, Candida) yanıt alınmaz ve in vitro T lenfosit fonksiyonları ileri derecede bozuktur (46,171). Hipogamaglobulinemi sıklıkla görülür. Serum IgG seviyesinin normal olması anneden geçen antikorlara veya hastanın IVIG almasına bağlıdır. IgM ve IgA seviyeleri genellikle düşüktür fakat normal düzeylerde olan olgulara rastlanabilir. Omenn sendromu veya maternal GVHD varsa serum IgE yüksekliği ve eozinofili saptanmaktadır (171,174,175). Hastalarda serum Ig seviyeleri normal olsa bile fonksiyonel olarak etkili değildirler. Antijen spesifik antikor oluşturamazlar. Bu nedenle enfeksiyon tanısında serolojik çalışmalar yardımcı olmamaktadır.

### **3.2.1 T-B+ SCID**

#### **3.2.1.1 X'e Bağlı Geçişli SCID**

X'e bağlı geçişli SCID (XSCID) interleukin (IL)-2 reseptör (R)  $\gamma$  zincirini kodlayan gendeki (IL2RG) defektin neden olduğu en sık görülen SCID formudur. Tüm SCID'lerin %30-40'ını oluşturur (176,177). Kadınlar taşıyıcı, erkekler hastadır. XSCID'in genetik lokusu, Xq13.1'de tanımlanmıştır ve tüm etnik gruplarda aynıdır (178,179).

IL-2 reseptörü  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  olmak üzere 3 zincirden oluşan kompleks bir yapıdır. Bu reseptör hem B hem de T lenfositlerinden ifade edilir. IL-2R  $\gamma$  zinciri ilk kez 1992 yılında tanımlanmıştır (180). IL-2 reseptör eksikliğinde IL-2 bağlanması ve internalizasyonu olmaz. Mitojen cevabı azalır. Fakat tam olarak SCID fenotipi olmaz.

**Tablo 3.4: SCID'in sınıflandırılması.**

Hastalık	T hücreler	B hücreler	Serum Ig'leri	Diğer özellikler	Kalıtım	Genetik defekt - muhtemel patoloji
<b>1. T-B+ SCID</b>						
a. $\gamma$ c eksikliği	Belirgin azalma	Normal veya artmış	Azalmış	Belirgin azalmış NK	XL	IL-2,IL-4,IL-7,IL-9,IL-15 ve IL-21 reseptör- $\gamma$ mutasyon
b. Jak3 eksikliği	Belirgin azalmış	Normal veya artmış	Azalmış	Belirgin azalmış NK	OR	Jak3'de mutasyon
c. IL7R $\alpha$ eksikliği	Belirgin azalmış	Normal veya artmış	Azalmış	Normal NK	OR	IL7R $\alpha$ geninde mutasyon
d. CD45 eksikliği	Belirgin azalmış	Normal	Azalmış	Normal $\gamma/\delta$ T hücreleri	OR	CD45 geninde mutasyon
e. CD3 $\delta$ eksikliği	Azalmış	Normal	Azalmış		OR	CD3 geninde mutasyon
<b>2.T-B- SCID</b>						
a.RAG 1/2 eksikliği	Belirgin azalmış	Belirgin azalmış	Azalmış	Defektif VDJ	OR	RAG 1/2 geninde mutasyon
b.Artemis eksikliği	Azalmış	Azalmış	Azalmış		OR	Artemis geninde mutasyon
c. ADA eksikliği	Progresif azalma	Progresif azalma	Azalmış		OR	ADA geninde mutasyon
d. Retiküler disgenезis	Belirgin azalmış	Belirgin azalmış	Azalmış	Granülositopeni, trombositopeni	OR	T ve B hücreleri ile myeloid hücrelerin defektif maturasyonu
<b>3. Omenn sendromu</b>	Var, kısıtlı heterojenite	Normal veya azalmış	Azalmış; artmış IgE	Eritroderma, eozinofili, HSM	OR	RAG 1/2 geninde missense mutasyonlar
<b>4. DNA Ligaz IV</b>	Azalmış	Azalmış	Azalmış	Mikrosefali fasial distrofi, radyasyona duyarlılık	OR	DNA ligaz IV: Defektif DNA tamiri
<b>5. X'e bağlı hiper IgM sendromu</b>	Normal	IgM ve IgD taşıyan lenfositler mevcut IgG,A,E taşıyan lenfositler yok	IgM artmış veya normal, diğer izotipler azalmış	Nötropeni, trombositopeni, hemolitik anemi, gastrointestinal ve karaciğer tutulumu, fırsatçı enfeksiyonlar	XL	CD40 ligand geninde mutasyonlar, defektif B-hücre/DC sinyali
<b>6. CD40 eksikliği</b>	Normal	IgM ve IgD taşıyan hücreler var, IgG,A,E taşıyan hücreler yok	IgM artmış veya normal, diğer izotipler azalmış	Nötropeni, gastrointestinal sistem ve karaciğer tutulumu, fırsatçı enfeksiyonlar	OR	CD40 geninde mutasyonlar, defektif B-hücre/DC sinyali
<b>7. PNP eksikliği</b>	Progresif azalma	Normal	Normal veya azalmış	Otoimmün hemolitik anemi, nörolojik semptomlar	OR	Toksik metabolitlerin (dGTP) neden olduğu T hücre defekti
<b>8. MHC class II eksikliği</b>	Normal, azalmış CD4 sayısı	Normal	Normal veya azalmış		OR	Transkripsiyon faktörlerinde mutasyon

<b>9. CD3<math>\gamma</math> ve CD3<math>\delta</math> eksikliği</b>	Normal	Normal	Normal		OR	CD3 $\gamma$ ve CD3 $\delta$ zincirinde defektif transkripsiyon
<b>10. CD8 eksikliği</b>	CD8 yok, normal CD4	Normal	Normal		OR	CD8A geninde mutasyon
<b>11. ZAP-70 eksikliği</b>	Azalmış CD8, normal CD4	Normal	Normal		OR	ZAP-70 kinaz geninde mutasyonlar
<b>12. TAP-1 eksikliği</b>	Azalmış CD8, normal CD4	Normal	Normal	Vaskülit	OR	TAP1 geninde mutasyon, MHC class I eksikliği
<b>13. TAP-2 eksikliği</b>	Azalmış CD8, normal CD4	Normal	Normal	Vaskülit	OR	TAP2 geninde mutasyon, MHC class I eksikliği
<b>14. WHN eksikliği</b>	Belirgin azalmış	Normal	Azalmış	Alopesi, timik epitel anormallığı	OR	WHN geninde mutasyon

Farelerde IL-2 sitokin geni çıkarılması sonucu SCID gelişmediği bunun yerine otoimmün hemolitik anemi ve inflamatuvar barsak hastalığı geliştiği gösterilmiştir (181). Bu nedenle IL-2 reseptör kompleksi içindeki  $\gamma$  zincirinin başka yapılar içinde de olabileceği düşünülmüştür. Bu doğrultuda yapılan çalışmalar,  $\gamma$  zincirinin IL-4, IL-7, IL-9 ve IL-15 reseptörlerinin de yapısına girdiğini göstermiştir (182-186). Bu interleukinler,  $\gamma$  zinciri aracılığı ile hücre içi sinyal iletiminde görev yapan '*janus tirozin kinaz*' ailesine bağlı proteinlerde fosforilasyon oluşmasına neden olmakta ve bu şekilde de lenfosit gelişimi ve diferansiasyonu sağlanmaktadır (185,187,188).  $\gamma$  zincirinin yokluğu T lenfosit ve NK hücre serilerinin gelişiminde erken dönemde duraklamaya neden olmaktadır (179,180,183,184). IL-7 reseptör etkileşimi pluripotent kök hücreden lenfoid öncü hücre gelişimi için kritik öneme sahiptir (184,189). Hastalarda T ve NK hücreleri saptanamazken B hücreleri normal veya artmış sayılarda bulunmaktadır. B hücreleri immatür olup, kord kanındaki naive B hücrelerine benzemekte ve az düzeyde IgM tipinde Ig üretmektedirler. IgG antikorlarında azalmayla birlikte aşı ve enfeksiyöz ajanlara karşı spesifik cevapta ağır derecede yetmezlik vardır. Bu immün yetmezlik türü T-B+NK- fenotipinde kendini gösterir.

IL2RG'de çok sayıda mutasyon saptanmıştır. Buckley ve arkadaşları XSCID'li hastalarda 45 farklı mutasyon bildirmişlerdir (171). Mutasyonlar  $\gamma$  zinciri üretimini çeşitli düzeylerde etkileyebilmektedir. Bazı olgularda protein üretebilme fonksiyonu orta derecede etkilenmektedir (leaky fenotip). Bu hastalarda orta derecede lenfopeni, az miktarda T hücre fonksiyonu ve sıklıkla normal serum Ig'leri saptanır. Hatta normal NK sayısı ve sitotoksitesinin olduğu da bildirilmiştir (190).

X'e bağlı geçişli SCID'li erkek infantlar doğumda klinik olarak normaldir. Plazenta yoluyla geçen maternal antikor değerleri azaldığı zaman (3-6 ay arası) tedaviye gereksinim duyan enfeksiyonlar başlamakla birlikte, bebek doğduğu andan itibaren fırsatçı enfeksiyonlara açıktır. Tedaviye dirençli ve tekrarlayan oral kandidiazis, respiratuar ve gastrointestinal sistemlere ait enfeksiyonlar görülür. Oral antibiyotiklere cevap vermeyen otit, aylarca süren RSV enfeksiyonu, patojenleri tanımlanamayan uzun süren diyareler olabilmektedir. Maternal lenfositler veya irradiye edilmemiş kan ürünleri verilmesi nedeniyle gelişen GVHD ile ilişkili eritematöz veya makülopapüler cilt döküntüleri ile şiddetli enterit ve hepatit görülebilir.

Pneumocystis carinii gibi fırsatçı ajanlar, hastalarda ağır enfeksiyon tablolarına yol açarak lme sebebiyet verebilmektedir. Bakteriyel sepsis, menenjit ve diğer organ lokalize enfeksiyonlar olabilmektedir. BCG aşısı yapılan hastalarda dissemine BCG enfeksiyonu gelişebilmektedir. Canlı polio aşısı da poliomyelit ve kardite sebep olmakta fakat yaşamın ilk aylarında anneden geçen koruyucu antikorlar nedeniyle paralitik tablo nadiren ortaya çıkmaktadır. XSCID'li hastalarda saptanan klinik bulgular tablo 3.5'de özetlenmiştir.

**Tablo 3.5: X- linked SCID'li hastalarda klinik bulgular (176).**

Cinsiyetin erkek olması
Annenin erkek akrabalarında benzer hastalık hikayesi
şikayetlerin genellikle 6 aylıktan önce başlaması
Büyüme geriliği
Oral kandidiazis, kandidal diaper döküntü
Tonsil yokluğu
Olağan tedaviye cevap vermeyen sregeen enfeksiyonlar
Kronik ksrk
Ateş
Pnömoni, sepsis, ağır bakteriyel enfeksiyonlar
Eritematöz deri döküntüleri (sıklıkla hepatosplenomegali ile birlikte)
Rekürrent bakteriyel menenjit
Dissemine enfeksiyonlar (salmonella, varisella, BCG)

Hastalarda kk ve lenfositten yoksun timus mevcuttur. Timik stroma vardır ancak iyi diferansiye olmamıştır. Hassal korpüskülleri yoktur ve kortikomedüller ayırım yapılamaz. Benzer olarak extratimik lenfoid dokularda lenf nodları kktr. Tonsil dokusu saptanamaz. XSCID'li hastalarda spesifik metodlar kullanılarak maternal lenfositler gösterilebilir. Maternal lenfosit engraftmanına bağlı olarak gelişen GVHD'a bağlı deri, karaciğer ve diğer organlarda lenfositik infiltrasyonlar gözlenebilir.

Laboratuvar bulguları genetik heterojeniteye bağlı değişkenlik göstermekle birlikte sıklıkla tablo 3.6'daki bulgular saptanmaktadır.

**Tablo 3.6: XSCID'li hastalarda laboratuvar bulguları (169).**

Total lenfosit sayısı	düşük (<2000/mm <sup>3</sup> ) (N: 4000-13000)
T lenfositler	saptanamaz
B lenfositler	normal veya artmış
Serum immünglobulinleri	genellikle düşük
Lenfositlerin mitojenlere yanıtı	çok azalmış
Mixed lenfosit yanıtı	çok azalmış
NK sitotoksitesi	azalmış (çok nadiren normaldir)
Spesifik antikor yanıtı	çok azalmış veya yoktur
Akciğer radyografisi	timus gölgesi saptanamaz

XSCID'den şüphelenildiği zaman aile hikayesi, mutlak lenfosit sayısında düşüklük ve fırsatçı enfeksiyon hikayesi önem taşıyan noktalardır. Lenfosit sayısı maternal lenfositlere bağlı olarak her zaman düşük bulunmayabilir. 17. gestasyon haftasından sonra etkilenmiş fetüslerde lenfopeni, mitojenlere azalmış yanıt ve T lenfosit sayısında azlık olduğu gösterilmiştir (191). Aile hikayesinde mutasyonu bilinen vaka varsa koryon villus veya amniosentez ile alınan dokuda moleküler çalışmalar yapılarak prenatal tanı konulabilmektedir.

### **3.2.1.2 JAK3 (Janus Associated Kinases) Eksikliği**

Otozomal resesif geçişli bir T-B+NK- SCID formudur. İlk defa 1995 yılında tanımlanmış olup tüm SCID'lerin %10 ile %20'sini oluşturduğu belirtilmektedir (192-194). X'e bağlı geçişli form ile benzer klinik ve laboratuvar bulgular göstermektedir (165). İki grubun yaptığı çalışmalar sonucu, otozomal resesif T-B+ SCID'li hastalarda 19p13.1'de lokalize JAK3 genindeki mutasyon nedeniyle JAK3 proteinin eksik olduğu ve buna bağlı olarak da hücre içi sinyal iletiminin defektif olduğu gösterilmiştir (192-194).

Sitokinlerin lenfosit yüzeyindeki spesifik reseptörlerle etkileşimi sonucunda, hücre içi sinyal iletiminde görev yapan tirozin kinazlarda fosforilasyon meydana gelir. Bu tirozin kinazlara 'Janus Associated Kinase' (JAK) ailesi denir. Dört farklı üyesi vardır. JAK1, JAK2, JAK3 ve TyK. Bunlardan 125 kilodalton ağırlığında olan JAK3 fetal ve adult timusunda yüksek fetal karaciğer, adult kemik iliği, lenf nodu, dalak ve CD4(-) CD8(-) timositlerde

düşük düzeyde bulunur (195). Bu bilgi JAK3 proteininin lenfoid doku farklılaşmasında kritik rol oynadığını göstermektedir. IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 ve IL-15 spesifik reseptörleri ile etkileşmesi ve sitokin reseptör kuyruklarının sitoplazmik uçlarının dimerizasyonunu takiben JAK ailesi fosforilasyona geçer. Bu sitokinlerin reseptörleri özellikle JAK1 ve JAK3 ile ilişki içerisindedir. IL-2 reseptörü,  $\beta$  zincirinin serin bölgesiyle JAK1'e bağlanırken  $\gamma$  zincirinin 48 C-terminal bölgesiyle de JAK3'e bağlanır (188). IL-2R'nin bu her iki bölgesi de JAK aktivasyonu ve sinyal iletiminde kritik rol oynar (187,188). IL-2,4,7 JAK3'ü, JAK1'den daha çok aktive eder (195,196). Bunlara ek olarak sitokin reseptör zincirlerinin membran distal bölgelerinin fosforilasyonu ile SH-2 içeren proteinler uyarılır. Bunu takiben 'Signal Transducers and Activators of Transcription' (STAT) ailesi fosforillenenek aktive olur. Aktive olmuş STAT ailesi üyeleri nükleusa transloke olur. Burada hedef genlerin promoter bölgesine etki ederek gen transkripsiyonunu sağlar. Bu şekilde de özellikle lenfosit diferansiasyonu gerçekleşir.

### **3.2.1.3 IL-7R $\alpha$ Eksikliği**

IL-7 reseptörünün  $\alpha$  zincirindeki defekte bağlı olarak gelişen nadir bir SCID formudur. İlk defa 1998 yılında tanımlanmış olup otozomal resesif geçiş göstermektedir (189). Fenotipik olarak XSCID ve JAK3 eksikliğine benzer, fakat farklı olarak NK hücre gelişimi ve sayısı normaldir. T-B+NK+ formunda görülür.

## **3.2.2 T-B- SCID**

### **3.2.2.1 Komplet RAG1 ve RAG2 Eksikliği**

Rekombinaz aktive edici gen (RAG) 1 ve 2 eksikliği ilk defa 1996 yılında tanımlanmış olup otozomal resesif geçiş göstermektedir (197). Her iki gen de 11p13 kromozomunda lokalizedir (198,199). Tüm SCID'lerin %10-20'sini oluştururlar (197,200).

Yabancı antijenlere karşı tanıma ve cevap verme işlemleri T ve B lenfositleri yüzeyinden exprese edilen T lenfosit reseptör (TCR) molekülleri ve antijen spesifik immünglobulinler ile sağlanır. İmmünglobulin ve TCR iki yapısal bölgeden oluşur. Sabit bölgeler efektör fonksiyon görür. Antijen bağlayan paket formları ise farklı reseptör zincirleri içerir. Bu farklı değişken parçalar (V[D]J) DNA'daki rekombinasyon sonucunda değişerek farklı antijenleri tanıma kapasitesi kazanır. Bu rekombinasyon RAG 1 ve RAG 2 proteinleri sağlar. Bunların eksikliğinde T ve B lenfosit gelişimi erken dönemde dururken NK hücreleri etkilenmez ve hastalık T-B-NK+ SCID tipinde gelişir.

Çoğu hastada ilk bulgular 2-3. aylarda fırsatçı enfeksiyonlar şeklinde başlar. Kronik persistan solunum yolu hastalıkları, tedaviye dirençli mukokutanöz kandidiazis, egzematöz dermatitler, lokal ve sistemik bakteriyel enfeksiyonlar (otit, pürülan rinit, mastoidit, konjonktivitler, septik hastalıklar, menenjitler, artritler ve lokal abseler) ile bunlara ikincil gelişen ağır büyüme geriliği hastaların başlıca klinik bulgularıdır (200). Lenf nodları ve tonsil genellikle saptanamaz. Hücre içi mikroorganizmalar (listeria, Legionella, EBV, CMV) genellikle ölümcül komplikasyonlara neden olmaktadır. İrradiye edilmemiş kan ürünlerinin transfüzyonu veya maternofetal transfüzyon nedeniyle GVHD gelişir. Buna bağlı eritrodermi, eozinofili, enterit, hepatit görülür. BCG aşısı da dissemine BCG enfeksiyonuna neden olmaktadır.

Periferik kan incelemesinde lenfopeni vardır. Hastaların yarısından fazlasında maternal lenfositler saptanabilir. Maternal IgG azaldıktan sonra serumda Ig saptanamaz. İn vitro lenfosit fonksiyonları ileri derecede bozuktur. XSCID ve JAK3 eksikliğinden farklı olarak B lenfosit gelişimi bozuk olduğu için B hücre sayıları düşüktür. Ayrıca NK hücre gelişimi ve fonksiyonları normaldir. Taşıyıcılar sağlıklı ve immünolojik parametreleri normaldir.

İndeks vaka varsa koryon villus biyopsisinden DNA çalışması yaparak veya gebeliğin ikinci trimestrinde kordon kanında lenfosit alt gruplar değerlendirilerek prenatal tanı konabilir.

### **3.2.2.2 Pürin Metabolizması Eksiklikleri**

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

ADA eksikliği ilk defa 1972 yılında bildirilmiş olup, otozomal resesif SCID'lerin %40'ını tüm SCID'lerin %10-20'sini oluşturmaktadır (171,172,201,202). PNP eksikliği ise daha nadirdir. ADA geni 20q kromozomunda PNP geni ise 14q kromozomunda lokalizedir.

ADA, adenosin ve 2'-deoksiadenosin'i inosin ve deoksiinosin'e çevirir. PNP'de bu ürünleri hipoksantin ve guanin'e çevirir. Hipoksantin ve guanin de önce ksantine sonra da ürik asite çevrilerek organizmadan uzaklaştırılır.

Her iki enzim de tüm hücrelerde bulunur. Bu enzimlerin eksikliğinde lenfotoksik etki gösteren adenosin, deoksiadenosin ve deoksiguanin ile bunların metabolitleri birikir. İmmün cevap esnasında hücre turnover'i ile DNA yapımı ve yıkımı artar. Dolayısı ile toksik metabolitler daha da çok birikir. Hücrelerde bulunan deoksisitidin kinaz bu toksik maddeleri

aktif hale getirir. Bununla birlikte sitozin arabinosid ve pürin analoglarını da fosforilleyerek hücrede toksisiteye yol açar (203-205). Ayrıca biriken dATP ve dGTP immünglobulin ve antijen reseptör genlerinin yapısında da bozulmaya yol açar (206).

İkincil olarak biriken adenosin ve deoksiadenosin S-adenosilhomosistein hidrolazı inaktive ederek S-adenosilmetionin bağımlı metilasyon reaksiyonlarını ve DNA sentezini inhibe eder (207). Farelerde adenosin ve deoksiadenosinin fare timosit diferansiasyonunu etkileyerek immünsüpresyon yaptığı gösterilmiştir (208). ADA eksikliğinde biriken adenosin bir veya daha fazla sellüler reseptöre etki ederek hücre içi sinyal iletiminde bozukluğa sebep olabilmektedir (209).

ADA ve PNP eksikliği klinik olarak diğer SCID'li hastalara benzemektedir. Tekrarlayan deri, solunum ve gastrointestinal sistem fırsatçı enfeksiyonları, büyüme geriliği, lenf nodu ve tonsil yokluğu başlıca klinik bulgulardır. Lenfopeni, timus yokluğu, serum immünglobulin düşüklüğü, spesifik antikor yokluğu, in vitro mitojenlere ve daha önce karşılaşılan antijenler ile allogeneik hücrelere karşı cevapsızlık saptanmaktadır. Göğüs radyografilerinde kostokondral eklemlerde çanaklaşma görülür. Bazı hastalarda karaciğer fonksiyonlarında bozulma gözlenmekte olup bu durum enfeksiyonlardan ayrı olarak metabolik bozukluğa bağlıdır (210). Yine ADA eksikliğinde, SSS anormalliklerine diğer SCID'li hastalardan daha sık rastlanmaktadır (172,211).

Tanı genelde ilk yıl içinde, sıklıkla 6 ay civarında konmaktadır. Genetik etkilenmenin derecesi klinik fenotipi etkilemektedir. ADA eksikliği hastalarının yaklaşık beşte biri daha az etkilenmiş vakalardır. Hastalığın gecikmiş tipinde 1 ile 8 yaş arası, adult veya geç tipinde sıklıkla 15-39 yaşları arasında tanı konmaktadır (212,213). Bazı gecikmiş veya geç tipli hastalarda bronşial astma, serum IgE seviyelerinde yükseklik ve otoimmün hastalıklar görülebilmektedir. Persistan ve açıklanamayan lenfopenisi olan çocuk ve adultların, tekrarlayan enfeksiyon hikayesi de varsa ADA eksikliği yönünden araştırılmaları gerekir.

PNP eksikliğinde ise daha çok hücre sel immün yetmezlik ön plandadır (214). Yaygın suçiçeği enfeksiyonu sıklıkla gözlenmektedir. Hastaların 1/3'üne otoimmün sitopeni ve lupus benzeri sendromlar eşlik etmekte ve daha çok motor fonksiyonların etkilendiği çeşitli tipte nörolojik anormallikler saptanmaktadır.

Normal koşullarda ADA ve PNP aktivitesi plazmada çok düşüktür. Bu nedenle hastaların tanısı kan veya kemik iliğinden elde edilen mononükleer hücrelerde veya eritrositlerde enzim aktivitesine bakılarak konmaktadır. Eritrositlerde dATP'nin yükselmesi ADA eksikliği için patognomoniktir (208). PNP eksikliği için de hipouremi bir uyarıcıdır.

Serum üratın 1 mg/dl altında olması tanıyı destekler. Her iki hastalığın prenatal tanısı, koryon villus hücrelerinde enzim aktivitesi veya moleküler genetik çalışmalarla konabilmektedir.

ADA ve PNP eksikliğinin tedavisi hematopoetik kök hücre transplantasyonudur. Diğer SCID'lerden farklı olarak HLA-uygun donörü olmayanlarda veya transplantasyonu başarılı olmayanlarda alternatif tedavi, enzim replasmanıdır. Bu tedavi de sığırdan elde edilen ve polietilen glikol ile indüklenmiş ADA (PEG-ADA) kullanılır. Bu molekül hücre içine giremez fakat plazmadaki adenosini elimine eder. 15-60 Ü/kg/hafta dozunda haftada bir veya iki kez intramusküler olarak verilir. Bu tedavi eritrosit içindeki dATP ve S-adenozil homosistein hidrolaz'ı 6-8 haftada normale döndürür. Bu tedaviyle birçok hastada immün iyileşme sağlanmıştır. Tipik olarak T hücre sayısı ve mitojenlere cevapta artış olur. 3-4 ayda göğüs grafisinde timus gölgesi görünür hale gelir. B hücreleri T hücrelerinden önce artmaktadır. Bazı hastalarda PEG-ADA'ya karşı antikor gelişebilir. Bu durumda IVIG ve prednisolon tedavisi faydalıdır. İlaç FDA onayını 1990 yılında almıştır ve günümüzde 10'dan fazla merkezde 100 civarında hastada kullanılmaktadır.

### **3.2.2.3 Retiküler Disgenesis**

Hüresel ve humoral immün yetmezlikle birlikte granülositer serinin de yokluğu ile karakterize, erken ölümlü sonuçlanan bir SCID varyantı olarak kabul edilmektedir. İlk defa 1959 yılında De Vaal ve Seynhaeve tarafından tanımlanmıştır (215). Hayatın ilk günlerinde başlayan kusma, diyare ve ağır enfeksiyonlarla kendini gösterir.

Tüm hastalarda lökopeni vardır. Hemoglobın ve trombosit sayıları normal veya hafif düşüktür. Kemik iliğinde megakaryosit, retiküler ve eritroid prekürsörler saptanırken granülositer seri öncü hücreleri yoktur. Küçük displastik timus, dalakta lenfoid doku azalması, lenf nodu ve tonsil yokluğu saptanır. T, B ve NK hücre sayıları ile serum Ig seviyeleri çok düşüktür. Mitojenlere proliferatif yanıt alınmamaktadır. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılmadığı zaman yaşamın ilk aylarında, hatta ilk günlerinde kaybedilirler.

### **3.2.3 Parsiyel RAG1 ve RAG2 Eksikliği (Omenn Sendromu)**

Nadir görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalık olup, ilk defa 1965 yılında Omenn tarafından tanımlanmıştır (175). Klinik olarak SCID'in diğer tiplerinden farklılık gösterir. Parsiyel RAG mutasyonu, parsiyel V(D)J rekombinasyon defektine sebep olur ki; bu da kısıtlı sayıda T ve B lenfosit maturasyonu ile T lenfosit alt gruplarında aktivasyon bozukluğuna neden olur (216).

Hastalık erken dönemde eritrodermi, hepatosplenomegali, lenfadenopati, ateş, persistan diyare ve büyüme geriliği ile kendini gösterir. Protein kaybettiren diyareyle birlikte eksudatif eritrodermi, ödeme sebep olabilir. Masif inflamatuvar cilt lezyonları görülebilir. Alopesi sık görülen bir bulgudur (217). Bu klinik tabloyla birlikte bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar sıklıkla saptanmaktadır. Enfeksiyonlar ve ağır malnütrisyon başlıca ölüm sebebidir (218). Diğer SCID'li infantlarda maternal T lenfositlere veya irradiye edilmemiş kan transfüzyonuna bağlı olarak GVHD görülebilir ve bu klinik olarak Omenn sendromunu taklit edebilir (219-221). Klinik benzerliklerinden dolayı bu duruma Omenn-like sendrom da denmektedir.

Omenn sendromunda lenf nodları normalden büyüktür fakat periferik lenfoid doku yetersizdir. Lenf nodlarının patolojik incelenmesinde foliküllerde normal lenfositik popülasyonda birikme ve retikulum ile eozinofillerde artış saptanır (175,222). Bu bulgular temel alınarak bu hastalığa familial eozinofilik retiküloendoteliosis de denilmiştir (175,223). Lenf nodlarının immünohistokimyasal incelenmesinde aktive T hücrelerinin (CD3+, CD45RO+, DR+) sebep olduğu lenfositik komponent ile sıklıkla CD30 ve/veya CD25 koekspresyonu görülür (224,225). Bununla birlikte B hücreleri saptanamaz. Splenik beyaz pulpada, peyer plaklarında ve barsakların lamina propriasında belirgin lenfosit depleasyonu vardır. Timusta hipoplazi, lenfoid komponentte özellikle Hassal cisimlerinde azalma mevcuttur. Hastaların cilt biyopsilerinde üst dermiste lenfositik infiltrasyon (immünohistokimyasal olarak; CD45RO+, DR+ T lenfositler), histiosit ve eozinofiller saptanır.

Hastalığın laboratuvar bulguları da diğer SCID fenotiplerinden farklıdır. Periferik T lenfosit sayısı değişken olmakla birlikte sıklıkla artmıştır ve genellikle aktif tip hücreler saptanmaktadır. Sayıca fazla olmasına rağmen fonksiyonları bozuktur ve mitojenlere proliferatif yanıt azalmıştır (174,217,224). T lenfosit alt gruplarının (CD4,CD8) dağılımı genellikle anormaldir (220,224). Birkaç vakada dolaşımdaki T hücrelerinden TCR $\alpha\beta$ 'dan daha çok TCR $\gamma\delta$  eksprese edildiği gösterilmiştir (224). Aktive T hücreleri Th2 fenotipindedir. Deri ve lenf nodlarındaki T hücreleri de dolaşımdaki T hücreleri gibi aktivasyon belirleyicilerini (CD45RO, DR, CD25, CD95, CD30) eksprese ederler. Bu aktive T hücreleri predominant olarak Th2 tip sitokinler (IL-4,IL-5) salgırlar. Hastaların buna paralel olarak serum IL-4 ve IL-5 seviyeleri artmış, buna zıt olarak da IL-2 ve interferon (IFN)- $\gamma$  üretimi azalmıştır (224-226).

Omenn sendromu olan vakalarda B lenfosit farklılaşma defekti vardır ve buna bağlı dolaşımda B hücreleri yoktur veya çok az bulunur. Lenf nodlarında ve barsakta B hücreleri

genellikle saptanamaz. Hastalarda serum IgG, IgA, IgM seviyeleri düşüktür ve antikor cevapları belirgin derecede azalmıştır fakat tam bir yetmezlik yoktur (220). Hastalığa bağlı protein kaybının da hipogamaglobulinemiye katkısı vardır. Hastalarda NK hücreleri artmış ve fonksiyoneldir. Serum IgE seviyesi ve eozinofillerde belirgin artış vardır. Aşırı IgE sekresyonunun nereden kaynaklandığı bilinmemektedir. Hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları tablo 3.7'de özetlenmiştir.

**Tablo 3.7: Omenn Sendromu'nda klinik ve laboratuvar bulgular (198).**

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

Hastalığın kesin tedavisi, kemik iliği veya periferik kök hücre transplantasyonudur. Bu tedavi yapılanaya kadar destekleyici tedavi uygulanır. Günlük IFN-  $\gamma$  kullanımının bir infantta Th1 ve Th2 tip sitokinler arasında dengeyi sağladığı, eozinofil sayısını düşürdüğü ve mitojenlere karşı lenfosit proliferasyonunda artış yaptığı bildirilmiştir (220). Bazı hastalarda immüsupressif tedavi denenmiştir. Etkili olduğunu belirten çalışmaların yanında etkisiz olduğunu belirten çalışmalar da vardır (175,223,226,227). Siklosporin tedavisinin diğerlerinden kısmen daha etkili olduğu bildirilmiştir (224,228). Bu tedavilerin amacı hastaya zaman kazandırmaktır. Asıl tedavi hematopoetik kök hücre transplantasyonudur. Diğer SCID'li hastalardan farklı olarak Omenn sendromlu hastalarda, aktive T hücreleri, verilen hematopietik hücrelerin yerleşmesini (engraftment) engellerler. Graft rejeksiyon oranı yüksektir. Bu yüzden agresif myeloablative tedavi yapılmalıdır. Bunun da enfeksiyon ve kanama riski gibi komplikasyonları mevcuttur. Günümüze kadar uygulanan transplantlar sonucunda 26 Omenn sendromlu vakanın ancak 7'sinde kür sağlanabilmiştir (227,229-233).

### **3.2.4 ZAP-70 Eksikliği**

Nadir görülen bir otozomal resesif SCID formu olup ilk defa 1994 yılında tanımlanmıştır (228,229). 2q12 kromozomunda lokalize ZAP-70 (Zeta-chain-associated

protein kinase) genindeki bozukluğa bağılı gelişir. ZAP-70 bir protein tirozin kinaz olup TCR sinyal iletiminde kritik role sahiptir. Eksikliğinde anormal timosit diferansiasyonu ve anormal T lenfosit aktivasyonu nedeniyle T lenfosit proliferasyonu ve fonksiyonları gelişmemektedir. Hastalarda diğere SCID'lerden farklı olarak lenfositoz ( $4000-20000/mm^3$ ) görülmektedir (234,235). CD3+ ve CD4+ T lenfosit sayısında artma, CD8+ T lenfositlerinde azalma ile karakterize T+B+ bir SCID formudur.

SCID sınıflaması içerisinde tanımlanmış hastalıklara tam olarak uymayan ancak değışik düzeylerde T ve B lenfosit fonksiyon bozukluğı gösteren olgular sınıflandırılmayan kombine immün yetmezlikler olarak değılendirilmektedir.

### **3.2.5 Bare Lenfosit Sendromu**

Bare lenfosit sendromu (BLS) genel olarak selektif T hücre immün yetmezliklerine benzemekle birlikte bazı vakalar SCID kliniğı gösterirler. Üç tipi vardır.

Tip I BLS, major histocompatibility complex (MHC) class I (HLA A,B,C) eksikliğine olup infant döneminde asemptomatik seyreder. Hastalarda infant döneminden sonra tekrarlayan akciğere enfeksiyonları ve buna bağılı gelişen kronik akciğere hastalıkları saptanabilmektedir. Hastaların periferik T ve B lenfosit sayıları normaldir. CD8+ T lenfositlerinde düşüklük saptanmaktadır.

Tip II BLS, MHC class II (HLA DR) eksikliğine olup otozomal resesif geçişlidir. MHC class II molekülündeki transkripsiyon faktörlerindeki (CIITA veya RFX5, RFXAP, RFXANK genleri) mutasyona bağılı olarak gelişir (46,236). Hastalık T+B+ SCID formu olarak değılendirilir. Akraba evliliklerinin yaygın olduğı Kuzey Afrika ve Akdeniz ülkelerinde daha sıktır (46,236). Tedavi edilmediğı zaman diğere SCID'li hastalar gibi infant döneminde kaybedilirler. Dolaşımdaki T ve B hücre sayıları normaldir fakat CD4+ T lenfositleri çok düşüktür. Hipogamaglobulinemi ile birlikte B ve T hücre fonksiyonları ağır derecede bozuktur. In vitro kültürlerde allogeneik lenfosit stimülasyonuna azalmış yanıt verirler. Sıklıkla kronik kriptosporidium enfeksiyonu ile ilişkili olarak karaciğere fonksiyonlarında bozukluk saptanmaktadır (46,236). Tedavisi diğere SCID'ler gibidir.

Tip 3 BLS, MHC class II eksikliğine ile birlikte class I'in düşük ekspresyonu mevcuttur. Tip 2 ile benzerlik göstermektedir. Erken başlangıç ile karakterizedirler. Patolojik diyare görülmez. Bilinen vakaların klinik gidişine her birinde değışiktir.

### 3.2.6 DNA Ligaz IV Eksikliği

DNA ligaz IV geninde mutasyon tanımlanan birkaç hasta bildirilmiştir. Bu hastalarda hem T hem de B hücrelerinde azalma ile birlikte klinik olarak mikrosefali, iyonize radyasyona artmış hassasiyet ve fasiyal distrofi gözlenmektedir.

### 3.2.7 CD3 $\gamma$ ve CD3 $\epsilon$ Eksikliği

T lenfositleri antijenleri, TCR (T hücre reseptör)-CD3 reseptör kompleksi olarak adlandırılan membran proteinleri aracılığıyla tanımaktadır. Bu kompleksin ekspresyonu veya fonksiyonundaki bir defekt kombine immün yetmezliğe yol açmaktadır. Hem CD3 $\gamma$  hem de CD3 $\epsilon$  eksikliğinde hastaların T ve B hücre sayısı normal olup, T hücre yüzeyindeki CD3 ekspresyon düzeyinin farklılığına bağlı olarak sadece farklı hastalar arasında değil, aile içinde bile hastalık fenotipi değişebilmektedir. CD3 $\epsilon$  intratimik T hücre gelişiminde önemli fonksiyona sahip olmasına rağmen bu, CD3 $\gamma$  için geçerli değildir ve bu nedenle CD3 $\gamma$  eksikliği olan hastaların immün yetersizlikleri daha hafif seyirlidir.

### 3.2.8 CD8 Eksikliği

CD8+ T hücreleri işlenmiş peptidleri MHC class I molekülleri aracılığı ile tanımaktadır, yani CD8, MHC class I ilişkili peptidlerin TCR tarafından tanınmasında koreseptör rolü oynamaktadır. CD8 molekülü, hücre yüzeyinde ya  $\alpha\alpha$  homodimer ya da  $\alpha\beta$  heterodimer şeklinde bulunmaktadır. Ancak CD8 $\beta$ 'nin yüzey ekspresyonu CD8 $\alpha$ 'ya bağımlıdır. CD8 $\alpha$ , sitotoksik T hücrelerinin intratimik maturasyonunda önemli rol aldığı için, bu molekülün eksikliği, CD8+ T hücre eksikliği ile karakterizedir.

Hastalık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları özellikle viral enfeksiyonlara yatkınlıkla karakterize olup MHC class I eksikliğine oranla daha hafif klinik seyir göstermektedir.

### 3.2.9 CD4 eksikliği

1992'de tanımlanmıştır. Dünya Sağlık örgütü tarafından ağır açıklanamayan HIV seronegatif immünosupresyon olarak da adlandırılmaktadır (237). Tanı kriterleri; (238)

- Hücrel immün yetersizlik düşündüren hastalık bulguları

- Değişik zamanlarda en az 2 ölçümde CD4+ hücre sayısının 23 aydan küçük çocuklarda <1000/mm<sup>3</sup>, 2 yaş ve üzeri çocuklarla, erişkinlerde ise <300 /mm<sup>3</sup> veya CD4+ hücre oranının total T hücre oranının %20'sinden az olması

- HIV negatif olması

- Tanımlanmış immün yetersizlik veya immünosupresif ilaç kullanım öyküsünün olmaması.

Bu olgularda CD4+ hücrelerdeki düşüklüğün nedeni açıklanamamıştır. Bazı olgularda in vitro şartlarda saptanan T hücre apoptozisinde artışın bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (238). Klinik tablo değişkenlik gösterir. Asemptomatik olguların yanı sıra fırsatçı enfeksiyonlar, tüberküloz, papiloma virus enfeksiyonları ve polyomavirus/JC virusa bağlı progresif multifokal lökoensefalopatinin görüldüğü olgular da tanımlanmıştır (239).

### **3.2.10 Ağır Kombine immün Yetmezlikte Tedavi**

#### **3.2.10.1 Konvansiyonel Tedavi ve Koruyucu Önlemler**

Ağır kombine immün yetmezlikte tekrarlayan ve ağır enfeksiyonlar sık görülmektedir. Bunlara yönelik olarak antibiyotik, antifungal ve antiviral ajanların kullanılması hastalığın prognozunu iyileştirmektedir. P. carinii profilaksisi için trimetoprim-sulfometaksazol, fungus profilaksisi için de itrakonazol, ketokanazol veya fluconazol'dan biri başlanmalıdır. Hastalara, Ig üretmedikleri için 3-4 haftada bir 400 mg/kg dozunda IVIG verilmelidir.

Önceki çocukta SCID hikayesi varsa ve prenatal tanı yapılmamış ise neanatal dönemde kordon kanından kan sayımı, Ig'ler, lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit transformasyonu ve HLA tiplemesi yapılarak tanı yoluna gidilmelidir. Kord kanı ileride yapılabilecek gen tedavisi için dondurularak saklanmalıdır. Neonatal dönemde nekrotizan enterokolit (NEC) gelişmesini önlemek için gastrointestinal sterilizasyon önerilmektedir.

Aile hastalık hakkında bilgilendirilmeli ve hastalar enfeksiyon kaynaklarından uzak tutulmalıdır. Büyüme geriliği ve malnütrisyonu önlemek için kalorisi yüksek diyet verilmelidir. Multivitamin desteğiyle birlikte yüksek kalorili ticari mamalar önerilmeli, gerektiğinde parenteral nutrisyon uygulanmalıdır.

Hastalara hiçbir aşı yapılmamalıdır. Özellikle canlı atenüe aşılar, (kızamık, polio, rubella, kabakulak, varisella, BCG) hastalara ve ailelerine kesinlikle uygulanmamalıdır. Su çiçeği veya herpes zosterle teması takiben varisella zoster Ig'i kullanılmalıdır. Profilakside oral asiklovir de alternatif bir ilaçtır. RSV sezonlarında aylık RSV Ig'i kullanılabilir. RSV enfeksiyonu varsa ribavirin denenebilir.

Kan ve kan ürünleri verilmesi gerekiyorsa özellikle CMV olmak üzere tüm viral serolojiler taranmalı ve bu ürünlere 3500 rad irradyasyon uygulanmalıdır.

### **3.2.10.2 Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT)**

Ağır kombine immün yetmezliğin küratif tedavisi allogeneik kök hücre transplantasyonudur. İlk defa 1968 yılında Gatti ve ark. tarafından başarıyla uygulanmıştır (240). O dönemden bu güne kadar farklı donör ve hazırlık rejimleriyle 550'den fazla SCID'li hastaya HKHT yapılmıştır.

En ideali HLA class I ve class II uygun (HLA-identik) kardeşten yapmaktır. Fakat hastaların sadece %25'inde HLA-identik kardeş donör bulunabilmektedir. Haplo-identik donörlerden T lenfosit depleksyonu yapılarak kemik iliği, doku grubu uygun akraba olmayan donörlerden ise periferik kök hücre veya kordon kanı kök hücre nakli yapılabilir.

1968 ile 1989 yılları arasında SCID'li 183 hastayı kapsayan bir çalışmada yaşam oranı HLA-identik vakalarda %76 (median izlem süresi 73 ay), HLA identik olmayıp T hücre depleksyonu yapılanlarda %52 (median izlem süresi 47 ay), 1983'ten sonra yapılan HLA-identik transplantasyonlarda bu başarı %97 (median izlem süresi 41 ay) olarak bildirilmektedir (241). 1982-1998 yılları arasında 89 vakayı içeren başka bir seride HLA-identik vakalarda yaşam oranı %100, HLA-identik olmayıp T lenfosit depleksyonu yapılanlarda % 78, tüm vakalarda bu oran %81 (median izlem süresi 5,6 yıl) olarak verilmiştir (242). Bu son derece iyi prognoz, T ve B lenfosit fonksiyonlarının hızla gelişmesi ile olmaktadır. HLA identik olmayan vakalarda transplantasyon öncesi myeloablative tedavi uygulanması engraftment açısından faydalıdır (211).

GVHD riski nedeniyle genç donörler yaşlılara, maternal alloimmünizasyon nedeniyle nullipar donörler multiparlara tercih edilmelidir.

İntrauterin transplantasyon teorik olarak intrauterin çevrede koruma sağlaması, normal kemik iliği kök hücrelerinin gelişimini sağlaması ve erken düzelme açısından avantajlı görülmektedir. Bunun yanında ileri teknoloji gerektirmesi, septik komplikasyonlar, verilen matür T hücrelerinin fetal dokuya zararı ve GVHD gelişmesi bu uygulamayı kısıtlamaktadır. Bugüne kadar 17 ve 20. gestasyon haftasında tanı konup paternal CD34+ kemik iliği hücrelerinin ayrılarak verilmesi ile verilen 2 vakada engraftment sağlanmış ve postnatal dönemde sorunları olmamıştır (243,244). Bu uygulamanın neonatal dönemde yapılacak olan transplantasyona göre avantajı olmadığını belirten görüşler de vardır (242).

### 3.2.10.3 Gen tedavisi

Gen tedavisinin başarıyla uygulandığı ilk hastalık primer immün yetmezlik hastalıkları olup X-linked SCID ve ADA eksikliğine bağlı SCID'li hastalarda tam immünolojik düzelme sağlanmıştır. Yapılan bir çalışmada XSCID'li 5 hastada gen tedavisi uygulanmış ve 4'ünde başarılı olmuştur (245). Ancak 2002'nin sonuna kadar tedavi edilen 10 X-linked SCID'li hastadan 2'sinde T-hücre kökenli lösemi gelişmesi bu hastalarda gen tedavisinin risklerini tartışmaya açmıştır. Bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir. Onkogenesis riskine karşın özellikle HLA-uygun donörü bulunmayan hastalarda GVHD ve greftin atılımı riski taşımayan gen tedavisi HKHT'nuna iyi bir alternatif olarak kabul edilmektedir (245). Primer immün yetmezliklerde gen tedavisinin uygun görülmesinin diğer nedenleri:

- Hastalıkların çoğu monozigotiktir, yani tek bir gendeki mutasyonlar hastalığa neden olmaktadır.
- Hastalıkların çoğunda mesul olan genler saptanmış, DNA sekansları ve fizyolojik rolleri bilinmektedir.
- Genlerin protein ürünleri hematopoetik sistemde bol miktarda eksprese edilmektedir.
- Allogeneik HKHT ile başarıyla tedavi edilebilen bu hastalıklarda genin doğru kopyasının hematopoetik kök hücreye eklenmesi immün sistem hücrelerinin fonksiyonunu kalıcı olarak düzeltebilecektir.
- Gen düzeltilmesi için target olarak kullanılacak hematopoetik kök hücrenin hastadan kolaylıkla elde edilmesi, hücre seçimi ile zenginleştirilebilmesi, muamelenin vücut dışında yapılabilmesi ve kemik iliğinde yerleşmek üzere IV olarak geri verilebilmesidir (245).

## 3.3 DİĞER İYİ TANIMLANMIŞ İMMÜN YETERSİZLİKLER

- I. Wiskott-Aldrich sendromu
- II. DNA tamir defektleri
  - i. Ataxia-Telangiectasia
  - ii. Nijmegen breakage sendromu
  - iii. Bloom sendromu
  - iv. ICF sendromu
- III. Di George /Velocardiofacial sendromu (22q11 delesyonu)

### 3.3.1 Wiskott-Aldrich sendromu

Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS), ilk kez 1937'de Wiskott tarafından üç erkek kardeşte doğumdan kısa süre sonra ortaya çıkan trombositopeni, kanlı diyare, egzema ve

tekrarlayan kulak enfeksiyonları ile giden bir sendrom olarak tanımlanmıştır (246). 1954'de Aldrich X'e bağlı genetik geçişi sendroma eklemiş, hastalığa ait immün sistem bozuklukları 1968'den sonra tanımlanmıştır (247,248). İlerleyen yıllarda klasik bulguları gösteren olguların yanında, yalnız trombositopeni ile giden hafif olguların varlığı dikkati çekmiş ve bu klinik tablo X'e bağlı trombositopeni (XLT) olarak adlandırılmıştır (249).

WASP geni 12 eksondan oluşup 502 aminoasitten oluşan WASP proteinini kodlar. Bu gende hastalık tablosuna yol açan 400'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (244).

WAS,  $10^5$ - $10^6$  canlı doğumda bir görülür (250). Klasik WAS, trombositopeni, egzema ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterizedir. Ancak bu klasik triad tanıda olguların yalnız %30'unda görülmektedir (251).

İlk bulgular sıklıkla doğumdan itibaren gelişen peteşi, ekimozlar ve kanlı diaredir. Sünnnet sonrası kanama ilk fark edilen semptom olabilir. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ilk 6 ay içerisinde görülmeye başlar (249). WAS tanısı alan 154 olgunun retrospektif değerlendirildiği çalışmada sinopulmoner enfeksiyonlar ilk sırayı alırken, fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyonların nadir de olsa görüldüğü saptanmıştır (251). Olguların yaklaşık %80'inde saptanan egzemanın şiddeti değişkenlik gösterir. Otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların WAS'da %40-72 oranında görüldüğü bildirilmiştir (251,252). Otoimmün hemolitik anemi en sık gelişen otoimmün hastalık olup WAS'lı olguların %36'sında ve genellikle 5 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Kanser gelişim sıklığı WAS'da artmıştır. WAS'da görülen laboratuvar bulguları tablo 3.8'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.8: WAS'da görülen laboratuvar bulguları.**

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

WAS'ın karakteristik bulgularından bir diğeri de humoral ve hücrel immün sistemde görülen değişikliklerdir (249,250). Olgularda bebeklikte normal olan total lenfosit sayısında 6-8 yaş civarında belirgin azalma saptanır (252,253). Sıklıkla serum IgG düzeyi normal, IgM düşük, IgA ve IgE artmıştır. Polisakkarit antijenlere antikor yanıtı bozuk, protein antijenlere yanıt ise baskılanmıştır (249). Mitojenlere, allojeneik hücrelere ve anti-CD3 monoklonal

antikoruna lenfoproliferatif yanıt azalmıştır (248,251). Geç aşırı duyarlılık deri testleri (PPD, candida, v.b) olguların çoğunda negatiftir. WAS'lı olgularda NK hücre sayısı genellikle normal olmasına karşın, hücre başına düşen sitolitik aktivite azalmıştır. WAS'da lökosit kemotaksisi bozulmuştur (253). Monositlerin fMLP ve MCP-1'e migrasyon yanıtı zayıftır. Fagositozda da azalma bildirilmiştir (250).

Konjenital veya erken başlangıçlı mikrotrombositopeninin görüldüğü her erkek olguda WAS tanısı düşünülmelidir. X'e bağlı geçiş gösteren bu hastalıkta aile öyküsünün varlığı tanıyı kolaylaştırır. Hastalığın tanısında Avrupa İmmün Yetersizlik Topluluğu (ESID) ve Amerika İmmün Yetersizlik Grubunun (PAGID) ortaklaşa belirlediği kriterler kullanılmaktadır (46). Konjenital trombositopeni (trombosit sayısı <70 000 /mm<sup>3</sup>) ve küçük trombositleri olan erkek olguda aşağıdakilerden en az biri: WASP mutasyonu, lenfositlerde Northern Blot'la WASP mRNA yokluğunun gösterilmesi, lenfositlerde WASP ekspresyonunun olmaması, maternal kuzen, yeğen veya dayıda mikrotrombositopeni varlığı kabul edilir.

Aile öyküsünün olmadığı hafif formlarda ve özellikle 1 yaş altında tanı güçlük göstermektedir. Prenatal tanı, mutasyonun bilindiği ailelerde, koryon villüs örnekleme veya amniyosentezle; mutasyonun bilinmediği olgularda ise maternal ve fetal kan örneklerinde sekans analizi ile mümkün olabilir.

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

Tek küratif tedavi yöntemi hematopoetik kök hücre transplantasyonudur. WAS'lı olguların çoğunda immünglobulin düzeyleri nispeten normal olmasına karşın, defektif spesifik antikor yanıtı nedeniyle profilaktik IVIG kullanımı önerilmektedir (249,250). Bakteriyel enfeksiyonları azaltmada profilaktik antibiyotiklerin kullanımı yararlı olabilir. Trombosit transfüzyonları konservatif yöntemlerle kontrol altına alınamayan kanamalarda uygulanabilir. Yüksek doz IVIG ve steroidler kanamayı kontrol altına almada etkin bulunmamıştır. Splenektomi kök hücre transplantasyonu şansı olmayan ve kanamanın kontrol altına alınamadığı olgularda düşünülebilir (249). Ancak enfeksiyon riskinin, özellikle fatal pnömokok sepsisi riskinin artacağı göz önünde bulundurularak, bu olgulara ömür boyu profilaksi uygulanmalıdır. Egzemanın tedavisinde topikal steroidler ve nonsteroid antiinflamatuvar ajanlardan yararlanılabilir (250).

### 3.3.2 DNA tamir defekleri

DNA tamir mekanizması genomik stabilitenin korunmasında önemlidir. DNA hasarı iyonize radyasyon veya radyomimetik ajanlarla indüklenebildiği gibi, endojen olarak DNA replikasyonu, immün sistemde VDJ rekombinasyonu ve mayotik rekombinasyon sırasında da oluşur (254). DNA'da oluşan hasarın düzeltilmesinde rol alan proteinlerin eksikliklerine bağlı çeşitli kalıtsal hastalıklar tanımlanmıştır (255).

#### 3.3.2.1 Ataksi Telenjiektazi

Ataksi-Telenjiektazi (A-T); ilerleyici serebellar ataksi, okülokütanöz telenjiektaziler, humoral ve hücrel immün yetmezliğe bağlı tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonlar, iyonize radyasyona aşırı duyarlılık ve kanser gelişimine yatkınlıkla karakterize nadir görülen ve otosomal resesif geçiş gösteren bir multisistem hastalığıdır (256-258). Sıklığı 1/40.000-100.000 arasında bildirilmiştir (259,260). Ülkemizde akraba evliliklerinin sık olduğu bazı bölgelerde daha sık görülebilmektedir.

Sorumlu mutant gen (ATM), 11. kromozomun uzun kolunda (11q22-23) haritalanmış ve klonlanmış, fosfatidil inositol-3-kinaz benzeri proteinini kodlayan ve DNA onarımında önemli rolü olduğu düşünülen bir gendir. Gen ürünü daha çok nukleusta bulunan DNA'ya bağımlı bir protein kinazdır. Mitojenik sinyal, mayotik rekombinasyon ve hücre siklüsü kontrolünde rol oynar. Hasta ve heterozigot taşıyıcıların hücrelerinde iyonize edici ışınlarla karşı artmış duyarlılık, DNA onarımında bozukluk ve sık olarak kromozom anomalileri bulunur. DNA onarımında bozukluk olduğundan, radyasyona bağlı kromozomal kırılma ve translokasyonlara yatkınlık vardır (256,258,260). Oluşan DNA hasarı, DNA'ya bağımlı bir gen ürünü olan protein kinazın oluşmaması sonucu tamir edilemez ve kontrolsüz hücre çoğalmasına eğilime neden olur (257,259).

A-T'de ilk bulgu, çocuğun yürümeye başlamasıyla fark edilen serebellar ataksidir (260). Nadiren ataksinin ortaya çıkışı 4-5 yaşa kadar gecikebilir. İlerleyici özellik gösterir ve olguların çoğu 10 yaş civarında tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelirler. A-T olgularında görülen serebellar ataksinin nedeni Purkinje hücreleri ve granüler hücrelerde görülen serebellar dejenerasyondur (261). AT'de ataksi dışında intensiyonel tremor, segmental myoklonus, okulomotor apraksi, parmakların progresif distonisi, nistagmus gibi nörolojik bulgular da görülebilir (259).

Okülokütanöz telenjiektaziler nörolojik semptomların başlangıcından birkaç yıl sonra ve genellikle bulbar konjunktivada ortaya çıkar. Telenjiektaziler burun üzerinde, kulak,

kepçesinde, antekübital ve antepopliteal bölgelerde de bulunabilir. Okülomotor apraksi ve disartri erken dönemde belirgin hale gelmesine karşın küçük çocuklarda değerlendirilmeleri zordur (262).

A-T olgularında değişik düzeylerde humoral ve hücresele immün yetmezliğe bağı olarak tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar görülür. Enfeksiyon etkeni sıklıkla bakteriler ve viruslardır. Fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyonlar A-T olgularında nadiren görülmektedir (262). Kronik akciğer enfeksiyonları bronşiektazi gelişimine neden olabilir. Olguların çoğunda IgA, IgE ve IgG2 düzeyleri düşüktür. Ersoy ve arkadaşları, 160 A-T olgusunun klinik ve immünolojik özelliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında; olguların %51,3'ünde IgA eksikliği, %26,6'sında IgM düzeylerinde artış saptamışlardır (263). Pnömonok polisakkarit aşısına antikor yanıtı A-T olgularında azalmış olarak bulunmuştur (264). Timusta gelişimsel defekte bağı olarak A-T olgularında lenfopeni, CD4+/CD8+ hücre oranında azalma, çeşitli antijen ve mitojenlere lenfoproliferatif yanıtta azalma ve  $\gamma\delta$  T hücrelerde artış saptanabilir (265). A-T'li olgularda sıklıkla T hücre reseptör genlerini ve Ig ağır zincir genlerini içeren spontan kromozom kırıkları görülür (260). En sık rastlanan 4 kromozomal aberasyon; 7p14, 7q35, 14q11.2 ve 14q32'dir.

Polisakkarite ve protein antijenlere antikor yanıtları azalmış olabilir. Gecikmiş hücresele immüniteyi de içeren T lenfositlerinin sirkülasyonunda genellikle sayı ve fonksiyon azalması olur. Otoantikorlarda belirgin bir artış vardır.

A-T olguların üçte birinde lenforetiküler veya epitelyal kanserlerin geliştiğı bildirilmektedir (262). Küçük çocuklarda tipik olarak B hücre kökenli maligniteler; ALL veya B-hücre kökenli lenfoma gelişirken, adölesan dönemde T hücre kökenli lenfoma ve lösemilere daha sık rastlanmaktadır. Epitelyal kanserler daha çok erişkin A-T olgularında görülmektedir (262).

Mental retardasyon sıklıkla A-T'li olgularda rapor edilmiş olmasına rağmen, motor yeteneklerdeki bozulmanın konuşma ve yazma üzerine etkisi göz önüne alınarak değerlendirildiğinde A-T olgularının çoğunun normal zeka düzeyine sahip oldukları gösterilmiştir (261).

Alfa fetoprotein (AFP) düzeyi olguların %95'inden fazlasında yüksek olmasına karşın normal AFP düzeylerine sahip A-T olguları da gösterilmiştir (262). AFP düzeyleri değerlendirilirken; AFP düzeylerinin doğumda yüksek olduğu ve 2 yaşından sonra tipik laboratuvar standardı olan 10 IU/ $\mu$ g/ml'nin altına indiğı, bu nedenle 2 yaş sonrasına kadar güvenilir bir tanı kriteri olamayacağı ve yine bazı tümörlerin AFP düzeylerinde artışa neden olabileceğı göz önünde bulundurulmalıdır.

A-T'nin önemli karakteristik bulgularından bir diğeri, hücrelerin iyonize radyasyon ve radyomimetik ajanlara gösterdikleri hipersensivitedir (265). Radyasyona maruz kalan A-T hücreleri normal hücrelerin yaptığı gibi DNA sentezini durduramazlar.

A-T'nin tanısı ESID+PAGID (46) kriterlerine göre konur. Tanı kriterleri tablo 3.9'da gösterilmiştir.

**Tablo 3.9: Ataksi-Telenjektazi tanı kriterleri (ESID+ PAGID (46)'e göre).**

<b>Kesin tanı</b>
Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış ve ilerleyici serebellar ataksisi olan kız veya erkek hastada ATM geninin her 2 allelinde mutasyonun gösterilmesi
<b>Kuvvetle Mümkün</b>
İlerleyici serebellar ataksisi olan hastada 4 bulgudan en az üçünün varlığı; 1-Oküler veya fasiyal telenjektaziler 2- IgA düzeyi < yaşa göre 2 SD 3- AFP > yaşa göre 2SD 4-Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış
<b>Mümkün</b>
İlerleyici serebellar ataksi ve aşağıdaki 4 bulgudan en az birinin varlığı 1. Oküler veya fasiyal telenjektaziler 2. IgA düzeyi < yaşa göre 2 SD 3. AFP> yaşa göre 2 SD 4. Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış.

A-T için kür sağlayan bir tedavi yöntemi yoktur. Enfeksiyonların erken ve uygun antibiyotiklerle tedavisi gereklidir. Enfeksiyon sıklığını azaltmada profilaktik antibiyotikler ve IVIG yararlı olabilir. Oksidatif stresin yaratacağı hasarı önlemeye yönelik antioksidanların kullanımı önerilebilir. Prognoz kötüdür. Hastalar enfeksiyon veya malignite ile kaybedilir.

### 3.3.2.2 Nijmegen Breakage Sendromu

Nijmegen breakage sendromu (NBS); mikrosefali, tipik yüz görünümü, gelişme geriliği, immün yetersizlik ve kanser gelişimine yatkınlıkla karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren bir kromozomal instabilite sendromudur (266). NBS geni 8q21'de lokalize edilmiş ve nibrin ya da NBS1 olarak adlandırılan proteini kodladığı gösterilmiştir (267,268).

NBS olgularında en çarpıcı klinik bulgu mikrosefalidir ve olguların %75'inde doğumda mevcuttur. Orantılı büyüme geriliği 2 yaş civarında belirginleşir. Olguların %60'ında hafif-orta düzeyde mental retardasyon saptanmıştır (266). NBS olgularında "bird face; kuş yüzü" olarak adlandırılan tipik yüz görünümü artan yaşla daha belirgin hale gelir.

Karakteristik olarak bu olgularda alın ve çene geride, orta yüz bölgesi belirgin, burun ve filtrum uzundur (266,269).

Olguların yarısında klinodaktili veya sindaktili gibi minör malformasyonlar saptanır. Anal atrezi, hidronefroz, kalça displazisi daha nadiren bildirilmiştir (266). Tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra üriner sistem enfeksiyonları da NBS olgularında saptanmıştır. Humoral immünitede en sık görülen bozukluk IgG, IgA, IgG2 ve IgG4 düzeylerinde düşüklüktür. IgM düzeyleri normal veya yüksek bulunabilir. Olguların %10'unda Ig düzeyleri normal bulunmuştur (255). Hafif-orta düzeyde lenfopeni görülebilir, CD4+/CD8+ hücre oranı azalmıştır. Mitojenlere lenfoproliferatif yanıt olguların %90'ından fazlasında azalmıştır (266). A-T'de olduğu gibi Ig ve T hücre reseptör genlerinin bulunduğu 7 ve 14. kromozomları içeren translokasyonlar sıklıkla saptanır (255).

NBS olgularında kanser gelişim riski artmıştır. Kanser tipleri arasında lenfomalar birinci sırayı almaktadır. NBS olgularında genellikle çocukluk çağında nadir görülen tümörler gelişmektedir. Normal karyotipe sahip olan NBS olgularında radyasyon ve radyomimetik ajanlara hipersensivite, radyorezistan DNA sentezi ve spontan kromozom kırıklarında artış gösterilmiştir (254). NBS olgularında AFP düzeyi normaldir. Spesifik tedavisi yoktur. Enfeksiyon sıklığını azaltmak için profilaktik IVIG ve antibiyotik kullanılabilir.

### **3.3.2.3 Bloom sendromu**

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

Özellikle pnömoni ve otite artmış yatkınlık vardır. Tekrarlayan persistan akciğer enfeksiyonları hayatı tehdit edebilir.

### **3.3.2.4. ICF sendromu**

'Immundeficiency, centromeric region instability, facial anomalies' (ICF) sendromu, değişken düzeyde immün yetersizlik, hafif yüz anomalileri ve 1,9,16. kromozomları içeren kromozomal instabilite ve sentromerik dekonduksiyon ile karakterize otozomal resesif geçiş

gösteren nadir görülen bir sendromdur (270). ICF lokusu 20. kromozomun uzun kolunda lokalize edilmiştir.

Olguların çoğunda humoral, bir bölümünde ise kombine immün yetersizlik söz konusudur (271). Tekrarlayan solunum yolu, deri ve GİS enfeksiyonları görülür. ICF olgularında Ig düzeylerinde değişik derecelerde düşüklük saptanır. Ölüm nedeni sıklıkla geçirilen enfeksiyonlardır.

### **3.3.3 Di George Sendromu (22q11 Delesyon Sendromu)**

Di George Sendromu (DGS) ilk kez 1965'te Di George tarafından timus ve paratiroid bezlerin yokluğu ile giden bir sendrom olarak tanımlanmış, 1979'da Conley ve arkadaşları fasiyal dismorf ve kardiyak defektleri sendroma eklemişlerdir (272). İlerleyen yıllarda sitogenetik ve moleküler çalışmalar olguların %90'ında 22q11 delesyonunun olduğunu göstermiştir (273). DGS ile benzer fenotipik özellikler gösteren velokardiyofasiyal sendrom (VCFS) ve kono-trunkal anomali yüz sendromlarında (CTAFS) da aynı delesyonun gösterilmesi, bu 3 klinik tablonun, aynı hastalığın fenotipik varyantlarını oluşturduğunu göstermiş ve bu hastalık 22q11 delesyon sendromu olarak adlandırılmıştır (272).

22q11 delesyon sendromu en sık görülen genetik sendromlardan biridir. Otozomal dominant geçiş gösterdiği düşünülmektedir. İnsidansı değişik çalışmalarda 3000-6000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (274). 22q11 delesyonu saptanmayan DGS olgularının %5'inde ise 10. kromozomda delesyon gösterilmiştir (274).

DGS'nun ya da 22q11 delesyon sendromunun embriyonel gelişimin 4. haftasında sefalik nöral krest hücrelerinin 3. ve 4. faringeal arklara anormal migrasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Nöral krest hücrelerinin faringeal poşlara yerleşimi; kafa kemiklerinin, yüz ve damak mezenşiminin, timus, paratiroid bezlerin, baş ve boyunun nöronal yapılarının gelişimini sağlar (275).

Klinik bulgular olgudan olguya, hatta aynı aile içerisinde bile değişkenlik gösterir. 22q11 delesyonu bulunan olguların %80'inde immün sistem değişik derecelerde etkilenir. Olguların çoğunda timik hipoplaziye bağlı T hücre sayıları düşüktür. Olguların %1'inden oluşan ve T hücre sayısının çok düşük, fonksiyonunun bozuk olduğu grup komplet DGS, T hücre sayısının düşük ancak fonksiyonların normal olduğu grup ise parsiyel DGS olarak sınıflandırılmaktadır (276). Parsiyel DGS'li hastalarda anormal lokalizasyonlu veya küçük hacimli bir timus vardır. Parsiyel DGS olgularında T hücre sayısı genellikle yaşla düzelme

gösterir. Komplet DGS olguları ise kök hücre veya timus transplantasyonu yapılmazsa kaybedilirler.

B hücre sayısı normal veya artmış bulunur. DGS olgularında IgA eksikliği, hipo/hipergammaglobulinemi, protein yapıda antijenlere antikor oluşturmada bozukluk bildirilmiştir (272).

T hücre yetmezliğinin sonucu olarak bu olgularda viral enfeksiyonların ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların sayısı artmıştır. T hücre fonksiyonlarının bozuk olduğu grupta fırsatçı enfeksiyonlar da görülebilir. DGS'de otoimmün hastalıkların sıklığı artmıştır.

Olguların %17-66'sında görülen hipokalsemi sıklıkla yenidoğan döneminde semptom verir ve genellikle hayatın ilk yılı içerisinde paratroid bezlerinde oluşumu ile düzelir (272,277). Az sayıda olguda ileri yaşlarda da kalsiyum desteği gerekebilir. Son yıllarda erişkin yaşlarda konvulsiyon veya tetani ile gelen ve DGS tanısı alan olgular bildirilmiştir (278). Fallot tetralojisi, interrupted aortik ark, VSD, trunkus arteriosus sıklıkla saptanan kardiyak anomalilerdir. Hemen her çeşit kardiyak anomali bu sendromda bildirilmiştir.

22q11 delesyon sendromunda konuşmada gecikme, öğrenme güçlüğü en sık rastlanılan bulgulardandır. Bu çocukların okul başarıları düşüktür (274).

DGS tanısı ESID+PAGID (46) kriterlerine göre konur. Tanı kriterleri tablo 3.10'da gösterilmiştir.

**Tablo 3.10: DGS tanı kriterleri (ESID+PAGID (46) göre).**

<b>Kesin</b>
CD3+ T hücre sayısı <500/mm <sup>3</sup> olan olgularda aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin varlığı
-Konotrunkal kardiyak defekt -3 haftadan uzun süren ve tedavi gerektiren hipokalsemi - 22q11 delesyonunun saptanması
<b>Kuvvetle mümkün</b>
CD3+ T hücre sayısı <1500/mm <sup>3</sup> ve 22q11 delesyonunun gösterilmesi
<b>Mümkün</b>
CD3+ T hücre sayısı <1500/mm <sup>3</sup> olan olguda aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı
-Kardiyak defekt -3 haftadan uzun süren ve tedavi gerektiren hipokalsemi -Dismorfik yüz görünümü ve damak anomalileri

Prenatal tanı amniyotik hücre veya korion villus kültürlerinde FISH yöntemiyle delesyonun gösterilmesiyle mümkündür (272).

22q11 delesyon sendromu tanısı alan olguların multidisipliner yaklaşımla izlem ve tedavisi gerekmektedir. Tedavi saptanan immün yetmezliğin derecesine bağlıdır. Yaşca küçük ve T hücre sayıları düşük olan olgular yakından izlenmeli, fırsatçı enfeksiyon riski nedeniyle

P. carinii pnömonisine yönelik profilaksi almalı, canlı aşılar uygulanmamalıdır. Olguların çoğunda zamanla T hücre sayılarının normale döndüğü saptanmıştır.

Komplet DGS fenotipi gösteren olgular timus veya kök hücre transplantasyonu yapılmazsa erken dönemde kaybedilir. Kardiyak anomalilerin erken cerrahi girişimlerle düzeltilmesi mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Damak anomalilerinin cerrahi olarak düzeltilmesi, beslenmenin düzenlenmesi, erken gelişimsel yaklaşım ve özel eğitim DGS'de yaşam kalitesini arttırmaktadır.

### **3.4 İMMÜN SİSTEMİN REGÜLASYON BOZUKLUĞUNA BAĞLI HASTALIKLAR**

- I. Albinizme eşlik eden immün yetersizlik
  - i. Chediak Higashi sendromu
  - ii. Griscelli sendromu
  - iii. PAID sendromu
- II. Ailevi hemofagositik lenfohistiositozis
- III. X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık
- IV. Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS)

#### **3.4.1 Albinizme eşlik eden immün yetersizlik**

##### **3.4.1.1 Chediak Higashi sendromu**

Chediak Higashi Sendromu (CHS) cilt, saç ve gözlerin değişken hipopigmentasyonu, kanama diyatezi, progresif nörolojik fonksiyon bozukluğu ve ciddi immünolojik yetmezlikle karakterize bir lizozomal depo hastalığıdır.

Otozomal resesif kalıtılan hastalık, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, parsiyel albinizm, hepatosplenomegali ve nistagmus, hipotoni gibi nörolojik bulgularla seyredebilir. Oldukça nadir görülen hastalık bifaziktir. Hastalığın ilk fazı, hayatın ilk 10 yılında ölümlü sonuçlanan immün yetmezlik tablosunu, ikinci fazı ise, değişik dokuların histiositik infiltrasyonu ile giden lenfoproliferatif bulguları içerir (279).

Periferik kanda lökositlerde ve kemik iliğindeki lökosit öncül hücrelerinde dev sitoplazmik granüler inklüzyonların görülmesi tanı koydurucudur (279,280). Ateş, yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali, pansitopeni ile karakterize akselere faz, olguların %85'inde görülür.

Defektten sorumlu gen CHS1, 1. kromozom üzerinde bir proteini kodlar. Bilinen bir fonksiyonu yoktur ve sitoplazmaya lokalizedir. CHS1 defekti, protein ayırımı ve hücre organel trafiğini etkiler (281,282).

CHS'da görülen akselere fazın nedeni sitotoksik T hücre ve NK hücre fonksiyonunun defekti veya olmamasıyla açıklanmaktadır. CHS hastalarının T ve NK hücrelerinde sitotoksik granüller genişlemiştir, bu yüzden perforinin de dahil olduğu içerikleri uygun şekilde salınamaz. Yeni çalışmalarda, CD8+ T lenfositler içindeki dev sitotoksik granüllerle birleşen düzenleyici protein CTLA4'ün membran ekspresyonunun da bozulduğu gösterilmiştir.

Chediak Higashi sendromunda uzun dönem yaşam olasılığı çok düşüktür. CHS'li 56 olgunun retrospektif analizinde %66'sının ortalama 3 yaşta, genellikle pyojenik enfeksiyon, kanamalarla veya hemofagositik lenfositosisle ilişkili akselere fazda öldüğü saptanmıştır. Bu fazın Epstein Barr virus enfeksiyonuyla tetiklendiği gösterilmiştir. Olguların % 15'i daha hafif bir klinik gidişe sahiptir. Otuz yaşın üzerine çıkabilen birkaç olgu bildirilmiştir (281,283).

CHS için özgün bir tedavi yoktur. Enfeksiyonlara ve kanamalara standart yaklaşım önerilir. Akselere fazda tedavi oldukça problemlidir. Bu dönemde, kemoterapinin sınırlı ölçüde faydalı olduğu, relapsların sık ve en sonunda kemik iliği transplantasyonuna gereksinim gösterilmiştir (284). KİT tedavisine dramatik yanıt veren CHS için gen tedavisi de söz konusudur (281).

### **3.4.1.2 Griscelli Sendromu**

Griscelli sendromu (GS) parsiyel albinizm ile immün yetmezliğin birlikte görüldüğü otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır (285). Hastaların çoğu 1 ay ile 8 yaş arasında tanı almaktadır. Lenfositler içindeki melanin granüllerinin bozuk transferi nedeniyle gümüş-gri rengi saç ve cilt rengi ise çoğunlukla hipopigmente, bazen de bronz olmaktadır (286-288).

Hemofagositoz, pansitopeni, sık enfeksiyon, değişken hücrel immün yetmezlik ve akselere fazlarla seyreden veya immün yetmezlik bulguları gözlenmeden nörolojik tutulumla giden bir hastalıktır. Erken dönemde kemik iliği transplantasyonu yapılmazsa ölümcül olabilmektedir (287). 2006 yılı itibarı ile aşağı yukarı 45 hasta tanımlanmış olup bunların 11 tanesi Türk kökenlidir (295,296).

GS, Chediak Higashi sendromundan lökositler içinde dev sitoplazmik granüllerin ve CHS1 gen mutasyonlarının olmaması ile ayrılır (287,289,291). Parsiyel albinizm-immün yetersizlikli (PAID) ve Elejalde sendromlu olgular da GS'nun ayırıcı tanısında yer almaktadır. GS'nda bugüne kadar hipogammaglobulinemi, NK hücre/sitotoksik T hücre aktivitesinin

kaybı, bozulmuş gecikmiş tipte deri hipersensivitesi ve mitojenlere in vitro lenfoproliferatif yanıt, bozuk yardımcı T hücre fonksiyonu ve değişken düzeyde fagositik bozukluklar bildirilmiştir (286,290293). GS için 15q21 loküsünde iki farklı gen tanımlanmıştır: Rab27A ve Myozin VA (MYOVA).

Kemik iliği transplantasyonu uygulanmazsa, sıklıkla enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle 5 yaşından önce ölüme neden olur (285-287,289,291,294,295).

### **3.4.1.3 PAID Sendromu**

İmmün yetmezliklilerdeki parsiyel albinizm, PAID sendromu olarak isimlendirilir. Griscelli Sendromuna benzer, fakat beyin beyaz cevherinin demiyelinizasyonu ile birlikte. Bu sendrom Suudi Arabistanlı akraba 8 kişide tanımlanmıştır. En son olarak PAID sendromlu bir ailenin genetik analizinde RAB27A geninde mutasyon tanımlanmıştır. PAID sendromu ve Griscelli sendromu büyük olasılıkla aynı hastalıktır. Benzer olarak Elejalde sendromunda (nöroektodermel melanolizozomal sendrom) akselere fazın semptom ve işaretleri olmaksızın şiddetli merkezi sinir sistemi bozukluğunun erken başlangıcı ile birlikte GS'dekine benzer albinizm özellikleri tanımlanmıştır.

## **3.5 FAGOSİTİK SİSTEM BOZUKLUKLARI**

a-Oksidasyon metabolizmasında bozukluk olan hastalıklar

- 1-Kronik granulomatöz hastalık XL, AR
- 2-Myeloperoksidaz eksikliği

b-Diğer eksiklikler

- Lökosit adezyon molekülü eksikliği 1,2
- G-6PD eksikliği
- Spesifik granül eksikliği
- Schwachman sendromu
- Doğumsal nötropeni (Kostman)
- Siklik Nötropeni
- Lokalize juvenil Periodonit
- Papillon-Lefevre Sendromu

c-Monosit ve Th1 T hücre iletişimde eksiklik

- IFN  $\gamma$  VE IL-12 eksikliği
- IL-12 R $\beta$ 1 eksikliği
- IL-12 p40 eksikliği
- STAT1 eksikliği

Fagositer sistem nötrofil ve makrofajlardan oluşmakta olup; bu sistem hücrelerinin bozukluğunda sık tekrarlayan enfeksiyonlar görülmektedir. Fagositler doğal immün sistemin esansiyel komponentlerindedir. Bakteri, mantar ve parazitlere karşı savunmada önemli immün sistem elemanlarındandır. Fagositer sistemde defekt olan hastalar süt çocukluğu veya daha sonrasında tekrarlayıcı, nadir görülen bakteriyel ajanlarla ve tedaviye geç yanıt veren bakteriyel enfeksiyonlarla karşımıza çıkmaktadır. Enfeksiyonlar daha fazla deri ve mukozalar, akciğerler, lenf nodu ve diş etlerinde görülmektedir. Bunun yanında sepsis de ilk başvuru sebepleri arasında sayılabilmektedir (296).

### **3.5.1 Kronik Granülomatöz Hastalık**

Kronik granülomatöz hastalık (KGH), süperoksit oluşumunu sağlayan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzim defekti sonucunda ortaya çıkan hayatı tehdit eden yineleyen enfeksiyonlarla seyreden bir hastalıktır. En sık görülen fagositer sistem hastalıklarından biri olup sıklığı 1/125.000 canlı doğumdur. Kalıtım 2/3 vakada X'e bağlı geri kalanların büyük çoğunluğunda ise otozomal resesiftir. Hastalığın etiopatogenezinde NADPH oksidaz enzim aktivitesindeki bozukluk yatmaktadır. NADPH oksidaz süperoksit radikallerinin oluşumunu ve solunumsal patlamanın gerçekleşmesini sağlayan bir enzimdir (3,297). Akciğer, cilt, lenf nodları ve karaciğer en sık tutulan enfeksiyon bölgeleridir (298).

Katalaz pozitif mikroorganizmalar (*S. auerus*, *Serratia* vb.) ve *aspergillus* gibi mantarlarla enfeksiyonlar sıklıkla görülür. Mikroorganizmaların fagosite edildikten sonra solunumsal patlama ile öldürülememesi neticesinde hücre içinde persistansı, hücrel immüniteyi tetiklemekte ve granülom oluşumuna yol açmaktadır. Semptomlar genellikle 1 yaş öncesinde başlamaktadır (299). En sık akciğer enfeksiyonları görülmekte olup etken olarak mantarlar birinci sırayı almaktadır. Süpüratif lenfadenit, ciltaltı ve karaciğer abseleri, osteomyelit ve sepsis en sık görülen enfeksiyonlardır. *S. auerus* etkenli karaciğer absesi patognomoniktir. Bakteriyemi sık olmamakla birlikte görülür ve neden olan en sık etken *S. marcescens*, *B. cepacia*'dır. *Aspergillus* enfeksiyonlarında ateş yükselmeyip, sedimentasyon normal olabilmektedir. Mide çıkışı ve üriner kanal obstrüksiyonu görülebilir. Sedimentasyon, enfeksiyonların seyri ve tekrarında faydalı bir laboratuvar parametresidir. Tanı süperoksit üretiminin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Nitroblue tetrazolium testi (NBT) ve dihidrorodamin akım sitometrisi testi tanıda kullanılan testler arasındadır (298). Tedavide trimetoprim-sülfametaksazol, itrankanazol profilaksisi ve interferon gama verilmektedir. Seçilen vakalarda kemik iliği nakli önerilir.

### 3.5.2 Myeloperoksidaz eksikliği (MPO)

MPO eksikliği otozomal resesif geçişli, tamamen eksikliği 1/4000, kısmi eksikliği 1/2000 oranında görülen bir fagosit hastalığıdır (300,301). MPO, nötrofiller ve monositlerde yapılır, azürofilik granüllerde saklanır, gerektiğinde fagozom içine veya hücre dışına salınır. Fagozom içinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'den hipoklorik asit, dolayısıyla reaktif oksijen radikalleri oluşumuna aracılık eder.

KGH'dan farklı olarak MPO eksikliği olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Tanı tesadüfen veya aile taramasında konulur. Ciddi ve yineleyen mukokütanöz, meninks ve kemik enfeksiyonları veya sepsis olabilir.

İn vitro koşullarda nötrofilde, solunumsal patlama uzamış olup aşırı miktarda süperoksit oluşumu saptanır. Fagositoz normal veya artmış olmasına karşın bakterisidal etkinliği normale göre yavaştır.

## 3.6 KOMPLEMAN EKSİKLİKLERİ

En nadir görülen immün yetmezlik olup, tüm immün yetmezliklerin %1-3 ünü oluşturmaktadır. Kompleman proteinlerinin eksikliklerinin büyük bir çoğunluğu otozomal resesif kalıtımla geçmektedir. C1-C4 eksikliğinde otoimmün hastalıklar ve piyojenik enfeksiyonlara eğilim artmıştır. Distal kompleman komponent eksikliklerinde (C5-C9) ise Neisseria enfeksiyonları sıklıkla görülmektedir. C3 eksikliğinde enfeksiyonlar, tekrarlayan pnömoni, menenjit ve peritonit şeklindedir. Hastalığın kliniği antikor yapım defektini taklit edebilir. Tanı C50 kullanılarak konur. Tedavide, proflaktik antibiyotik, kapsüllü mikroorganizmalara karşı spesifik aşılama uygulanır (302-304). Romatizmal hastalık varsa immün süpresyon uygulanabilir.

## 3.7 DOĞAL İMMÜN SİSTEMDE EKSİKLİK İLE SEYREDEN HASTALIKLAR

- 1-Kromozomal defektler
- 2-İskelet anomalileri
- 3- Genel büyüme geriliği ile seyreden immün yetmezlik
- 4-Dermatolojik defektlerle seyreden immün yetersizlikler
- 5-Herediter metabolik defektler
- 6-İmmünglobülinler hiperkatabolizması

### 3.7.1 Down Sendromu

Trisomi 21 (Down sendromu), nispeten yaygın bir durumdur ve mental retardasyon, kardiyak defektler, gastrointestinal anomaliler, lösemi ve erken başlayan Alzheimer hastalığı ile ilişkilidir. Hastalar genellikle sık solunum yolu infeksiyonu geçirirler ve bu da mortalite ve morbiditeyi artırır. Çoğu hastada belirgin immünolojik anormallikler olmasa da değişik immün defektler görülür. Geç çocukluk ve adolesan dönemde artmış IgG ve azalmış IgM düzeylerine rastlanır.

Timusta timosit azalması, hassal korpusküllerinde artış görülür. PHA'e yanıt, gecikmiş hipersensitivite yanıtı ve T hücre aracılı öldürme fonksiyonları azalmıştır. Total NK sayısı artmasına rağmen aktivitesi azalmıştır. Fagosit sayısı normaldir. Ancak kemotaksi, oksidatif metabolizma ve öldürme fonksiyonunda bozukluk vardır. Otoimmün durumlara yatkınlık artmıştır. PHA'a proliferasyon yanıtı ve IL-2 üretimi bazı erkek hastalarda azalmıştır.

### 3.7.2 Charge İlişkili Sendromlar

Kolobom, kalp defekti, koanal atrezi, gelişme geriliği, genital hipoplazi ve kulak anomalisi ve/veya sağırılık komponentlerinden oluşur. Altta yatan neden henüz bilinmemesine rağmen heterojen kaynaklı olma ihtimali yüksektir.

Hastalarda değişik kromozom anormalliklerinden bahsedilmiştir. Bu endromda asimetric fasyal paralizi, özefagus ve larenks anomalileri, renal malformasyonlar ve fasyal kleft de görülebilir. Beyin sapı disfonksiyonu nedeniyle hastalarda NG beslenme/gastrostomi gerekebilir.

Major tanı kriterleri: Kolobom, koanal atrezi ve kranyal sinir tutulumudur. Minör tanı kriterleri: Kalp defektleri, genital hipoplazi, gelişme geriliği, orofasyal kleft şeklindedir. İyi tanımlanmış Charge sendromlu hastaların hiçbirinde kromozom anomalisi veya submikroskopik FISH delesyonu 22q11 saptanmamıştır.

### 3.7.3 Netherton Sendromu

Trikoreksis, iktiyoziform eritodermi ve atopiye yatkınlıktan oluşan otozomal resesif bir triaddır. %28 vakada genelde cildi içeren tekrarlayıcı infeksiyonlar görülür. %12-14 hastada hipo veya hiper IgG görülebilir. Gecikmiş cilt hipersensitivite ve mitojen yanıtında ve fagositozda bozukluk gelişebilir. %10 hastada IgE artışı görülür. SPINK 5 adlı serin proteaz inhibitörünü kodlayan gende mutasyon saptanmıştır.

### 3.7.4 Metabolik Sendromlara Eşlik Eden İmmün Yetmezlikler

Bu grubun çoğunda immün yetmezliğin metabolik yolların bloğuna mı yoksa toksik metabolitlerinin birikimine mi bağlı olduğu bilinmemektedir. Ancak metabolik defektin düzelmesiyle immünolojik bozukluğun geri dönmesi hastalığın sekonder etkisi olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Dallı zincirli a.a. metabolizmasını etkileyen 3 hastalıkta lökopeni görülmüştür. Bunlar metilmalonik asidemi (MMA), propiyonik asidemi ve izovalerik asidemidir. Hastalar metabolik asidoz, letarji, büyüme geriliği ve tekrarlayan kusmalarla gelirler. Genellikle mental retardasyon gelişir. Hastalarda enfeksiyon riski artmıştır ve enfeksiyonlar da asidoz ataklarını tetikleyerek kısır bir döngü oluştururlar.

MMA'de immün defekt değışkendir ve nötropeni, düşük B ve T hücre sayısı, düşük IgG seviyesi ve bozuk fagosit kemotaksisi görülebilir. MMA invitro kemik iliğı hücrelerinin büyümesini inhibe eder. Propiyonik asidemili hastalarda metabolik asidoz atakları sırasında nötropeni, düşük IgG, IgM seviyesi ve düşük B hücre sayısı saptanabilir. İzovalerik asidemide asidoz atakları sırasında nötropeni ve pansitopeni gelişebilir. Sepsis nedeniyle yenidoğan döneminde ölüm olabilir.

## 3.8 DİĞER İMMÜN YETERSİZLİKLER

Hiper Ig E

Kronik Mukokutanöz Kandidiazis

Kronik Mukokutanöz Kandidiazise eşlik eden poliendokrinopati (APECED)

IPEX (İmmün sistemde regülasyon bozukluğu, poliendokrinopati, enteropati)

### 3.8.1 Hiper IgE sendromu (job sendromu)

Erken yaşamda tekrarlayan stafilokok ve candida enfeksiyonları, pnömoni, eksamatöz deri lezyonları, eozinofilik püstüler follikülit benzeri görünüm ve aşırı yüksek serum IgE seviyesi ile karakterize nadir görülen bir primer immün yetmezlik sendromudur (305). Cinsiyet farkı yoktur (306-309). Genelde 2000 IU/ml üzeri IgE olmasına rağmen infantlarda 2000'ın altında olabilir (310). Hastaların %93'ünde periferik eozinofili de bildirilmiştir (305). Hastalık aktivitesi laboratuvar anormallikleri ile korele değildir.

Yakın zamanda hastaların pek çoğunda olan karakteristik yüz, diş ve iskelet anomalileri de sendromun içine katılmıştır (305). Ancak geç çocukluk hatta erken adölesan

dönemine kadar bile ortaya çıkmayabilir. Hastalar ilk dermatoloğa başvurabildiğinden dermatologların dikkatli olması gerekir.

Hastaların çoğu karşımıza sporadik olarak çıkarken, kalıtsal olarak otozomal dominant ve resesif iki klinik tipi tanımlanmıştır (311). Genetik araştırmaların bazılarında 4. kromozomun delesyonundan söz edilmesine karşın, diğer hastalarda rastlanmamıştır. Hastalığın patogenezi henüz aydınlatılamamıştır.

Süt çocukluğunun erken dönemlerinden (1 günlük) itibaren başlayan yineleyen fronkül, otit, sinüzit ve pnömosel gelişen yineleyen stafilokokkal pnömoniler hastalığın genellikle ilk klinik belirtileridir. Osteomyelit, artrit ve sellülit daha az oranda görülen enfeksiyonlardır. Enfeksiyonlardan başlıca sorumlu etken S. aureus olmasına rağmen H. influenzae, pnömokok, A grubu streptokok, gram (-) etkenler, candida albicans gibi mantarlarda yineleyen enfeksiyonlara neden olabilir (306-309,312).

Hayatın ilk yıllarında pruritik dermatit, yüzde ve saçlı deride papulopüstüler erüpsiyon görülür. Atopik dermatitten (kıvrımlar, kulak arkası) farklı dağılım gösteren ekzematoid dermatit ortaya çıkar (306-308). Hastaların hiçbirinde alerjik rinit saptanmamış ancak birkaç olguda solunum yollarında allerji kanıtı bulunmuştur. Yüksek IgE düzeyleri nedeniyle bu hastalarda solunum yolu ile alınan allerjenlere, gıda, polen, candida, stafilokok ve diğer bakteri ve mantar antijenlerine karşı deride ani kızarıklık ve endurasyon gelişir.

Çocukluk çağında yapılan aşı antijenleri ya da protein ve polisakkarit antijenlerine antikor yanıtları çoğunda yetersiz bulunmuştur. Hiper IgE sendromlu (HIES) hastaların CD3+ T hücrelerinin CD45RO izoformunda (T Bellek hücre fenotipi) eksiklik saptanmıştır. Polimorf nüveli lökositlerde yetersiz kemotaksi sık rastlanan bir anormallik değildir.

HIES'e yol açan neden henüz bilinmediği için kesin bir tedavi seçeneği yoktur. Hayat boyu antistafilokokkal antibiyotik tedavisi stafilokok enfeksiyonlarını önlemede başarılıdır. Pnömatosel 6 aydan fazla kalır ise cerrahi olarak çıkarmak gerekir, eğer çıkarılmaz ise büyür ve komşu dokulara bası yapabilir. Abselerin de cerrahi olarak boşaltılması gerekir. Cerrahinin yanı sıra sistemik olarak yoğun antibiyotik ve antifungal tedavi gerekir. Pnömatosel, bronşektazi veya plevral ampiyem gibi komplikasyonlar gelişebilir (306-308,313,314).

## MATERYAL VE METOD

Çalışmada, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Pediatrik İmmunoloji ve Allerji bölümünde Kasım 2001- Kasım 2006 tarihleri arasında muayene edilerek dosya açılmış olan 4100 hastadan 1054 primer immün yetmezlik tanısı konulan hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, şikayetlerinin başladığı yaş ve tanı yaşları, klinik özellikleri, aile öyküsü, laboratuvar bulguları incelendi. Bu kapsamda anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik öyküsü, ailede benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk hikayesi, başvuru anındaki klinik durumları, mutlak lenfosit sayıları, serum immünglobülin seviyeleri, periferik kan lenfosit alt grupları, in vitro lenfosit subsetleri, takipleri esnasında gelişen komplikasyonlar, tedaviler, eğer varsa ölüm nedenleri kaydedildi. Hastalara ait veriler, hastane dosyası ve Pediatrik İmmunoloji kartlarındaki kayıtları kullanılarak toplandı.

Akraba evliliği birinci dereceden (kardeş çocukları), ikinci dereceden (kardeş torunları), üçüncü derece (daha uzak) akrabalıklar olmak üzere sınıflandırıldı.

Boy, kilo ölçümlerinin cinsiyete göre belirlenmiş kantitatif değerlerin 2SD'nin altında olması büyüme geriliği olarak kabul edildi.

Hastaların düzenli olarak 3 ay aralıklarla kontrole çağrılıp gelip gelmedikleri kaydedildi. Her hastanın tekrarlayan viral ve piyojenik enfeksiyonları kaydedildi. Kontrolde tam kan sayımı ve immünglobülin değerleri tekrar değerlendirildi.

Kronik akciğer hastalığı bulguları olan hastalara akciğer tomografisi çekildi. Gerektiğinde hastalara HRCT çekildi. Patolojik olan radyolojik görünümler takibe alındı.

Hastalarda alerji, spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testi pozitifliği ile tesbit edildi.

Tekrarlayan üst ve/veya alt solunum yolu enfeksiyonları, otitis media ve tekrarlayan akut gastroenterit öyküsü olan hastalarda transient hipogammaglobülinemi için şu kriterler arandı.

- 1- Başvuruda yaşı 4'ün altında olan hastalar
- 2- Bir veya daha fazla majör Ig'nin (IgG,A,M) serum seviyesinin yaşa göre olması gereken değerlerin 2SD'nin altında olması.
- 3- İzohemaglutininin titresinin normal olması (1/10 ve üzeri)
- 4- Hücrel immünitinin sağlam olması, klinik ve laboratuvar tetkikleri ile diğer immün yetmezlik sendromlarının olmaması (Hastaların hiçbirinde şiddetli immün yetmezliğe ait aile

hikayesi yoktu). Bu kriterlere uymayan hastalar ise hipogammaglobülinemi olarak değerlendirildi.

Her hasta kendi durumuna göre klinik olarak düzelinceye ve immuglobulinleri normale gelinceye kadar 3 ile 6 aylık periyotlarla kontrole çağrıldı. Kontrollerde, hastanın sağlık durumu ve laboratuvar testleri bir bütün olarak incelendi. Laboratuvar testlerinde; Ig'lere, izohemaglutinin titrelerine (Anti-A, Anti-B, N:≥1/10), periferik kan lenfosit alt gruplarına (CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD 16 + 56 seviyeleri), fitohemaglutinin (PHA) lenfoproliferatif yanıtı bakıldı.

Bruton hastalığı tanısı ESID kriterlerine göre konuldu. Hastalarımızda Btk mutasyonu çalışıldı.

IgA eksikliği tanısı, serum IgA düzeyinin düşüklüğü yanı sıra serum IgM ve IgG değerlerinin normal olması ile konur. Serum IgA düzeyinin yaşa göre belirlenmiş referans değerlerin 2SD'nin altında olması, parsiyel Ig A eksikliği olarak tanımlandı. Serum IgA düzeyi <7 mg/dl olan hastalar selektif IgA eksikliği olarak kabul edildi.

IgM eksikliği tanısı, serum IgM düzeyinin düşüklüğü yanı sıra serum IgA ve IgG değerlerinin normal olması ile konur. Serum IgM düzeyinin yaşa göre belirlenmiş referans değerlerin 2SD'nin altında olması, parsiyel Ig M eksikliği olarak tanımlandı. Serum IgM düzeyi <5 mg/dl olan hastalar selektif IgM eksikliği olarak kabul edildi.

CVID tanısı European Society of Immunodeficiency (ESID) kriterlerine göre konuldu. Serum immunoglobulin (IgG, A ve M) düzeylerinden en az bir veya ikisinin yaşa göre normal değerlerin 2 SD'un altında olması, izohemaglutinin titresinin yokluğu ve/veya pnömokok antikor yanıtının düşüklüğü ile diğer hipogammaglobulinemi nedenlerinin ekarte edilmesi tanıda esas alındı.

SCID tanısı ESID kriterlerine göre konuldu.

Ataksi-Telenjiektazi, 22q11 delesyon sendrom ve diğer hastalıkların tanısı ESID kriterlerine göre konuldu.

Hastalarda tam kan sayımı ( Beckman Coulter Gen-S, laser sistem) ve periferik yayma ile mutlak nötrofil ve lenfosit sayısı hesaplandı. Mutlak lenfosit sayısı bir yaşın altında 3000/mm<sup>3</sup>den ve bir yaşın üzerinde 1500/mm<sup>3</sup>den düşük ise lenfopeni ve nötrofil sayısı 1500 /mm<sup>3</sup>den düşük ise nötropeni olarak değerlendirildi.

Serum immünglobulin ve altgrupları, nefelometrik yöntemle (Date Behring Marburg GmbH, Germany) çalışıldı ve değerler yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırıldı.

Periferik lenfosit alt gruplarının analizi 4 renkli flow cytometry (BD Facs Calibur, BD Calibur, BD Biosciences, San Jose, California, USA) yöntemle yapıldı. İn vitro lenfosit

proliferasyon fitohemaglütinin (Irvine Scientific, 2511 Daimler street, Santa Ana, California) kullanılarak yapıldı.

İzohemaglütinin titreleri standart metotlara göre hastanemiz kan bankasında saptandı.

**İstatistik yöntem:** Verilerin istatistiksel değeriendirilmesi 'SPSS for Windows, Version 10.0, SPSS Inc, U.S.A' paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki karşılaştırılmada 'Fisher Ki-Kare' ve independent sample t testleri kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları genel polikliniklere başvuran yıllık hasta sayısı ortalama 20.000 olarak bulundu. Beş yıllık dönem süresince primer immün yetmezlik (PİY) tanısı konulan 1054 hasta mevcuttu. Buna göre Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları genel polikliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %1'ini ve çocuk alerji ve immünoloji polikliniğinde takipli 4100 hastanın %25,7'sini PİY'ler oluşturmaktadır.

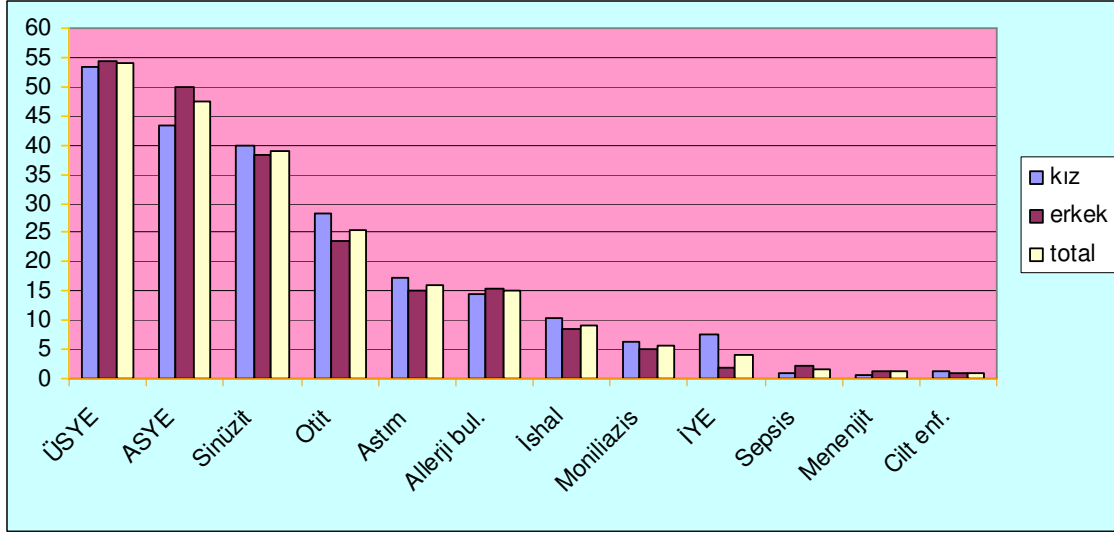
Hastalarımızın 647'si (%61,4) erkek, 407'si (%38,6) kız olup toplam hasta sayısı 1054 idi. Erkek/Kız oranı 1,59 idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 5.1'de gösterilmiştir. Hastaların tanı yaşı ortalama 55,5 ay olup 2 ay ile 552 ay arasında değişiyordu. Hastalarımızdan 2 olgu hariç diğerleri pediatrik yaş grubundaydı. Yetişkin hastaların yaşları 27 ve 46 idi.

**Tablo 5.1: Hastaların demografik özellikleri.**

	<b>X±SD(median)</b>			
	<b>Kız n:407</b>	<b>Erkek n:647</b>	<b>Total n:1054</b>	<b>min.- max.</b>
<b>Tanı yaşı (ay)</b>	59,8±48,8 (53)	52,8±43,3 (42)	55,5±45,6 (47)	2-552
<b>Şimdiki yaş (ay)</b>	86,7±53,0 (80)	78,4±47,6 (71)	81,6±49,9 (73)	3-558
<b>Sikayetler ile tanı yaş arasındaki geçen süre (ay)</b>	25,4±23,6 (18)	23,7±23,1 (14)	24,3±23,3 (15)	1-168
<b>Takip süresi (ay)</b>	12,6±15,3 (6)	12,1±14,0 (6)	12,3±14,6 (6)	1-60

Hastaların polikliniğe başvurma şikayetleri genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar idi. Hastaların cinsiyete göre başvuru semptomlarının dağılımı tablo 5.2'de gösterilmiştir. Hastalarda tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) %54,4, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) %47,4, sinüzit %38,9, tekrarlayan otitis media %25,3, astım bulguları %15,9, alerji deri bulguları %15,0, gastroenterit %9,2, moniliazis %5,6, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) %4,0, sepsis %1,7, menenjit %1,1, tekrarlayan cilt enfeksiyonu %0,9 oranında saptandı. ÜSYE, ASYE ve sinüzit diğer eşlik eden semptomlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05).

**Tablo 5.2: Hastaların cinsiyete göre başvuru semptomlarının dağılımı.**



Hastalarımızda antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler %92,8 ile diğer immün yetmezliklere göre en sık görülen immün yetmezlikti ( $p<0,05$ ). Hastalarımızın primer immün yetmezliklere göre dağılımı tablo 5.3’de gösterilmiştir.

Primer immün yetmezliklere göre semptomların dağılımı tablo 5.4’de gösterilmiştir. ASYE, antikor eksikliği ve fagositer işlev bozukluğu haricinde diğer primer immün yetmezlikli hastalıkların tamamında belirgin olarak gözlenirken, moniliazis ve gastroenterit ise ağır kombine immün yetmezlikte istatistiksel olarak daha sık gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

Hastalarda %37,5 oranında anne-baba arasında akraba evliliği olduğu tespit edildi. Akraba evliliklerinin %6,7’si (n:71) 1. derece, %13,7’si (n:144) 2. derece, %17,1’inde (n:180) 3. derece akraba idi. Akraba evliliği oranı, SCID’de %84, fagositer işlev bozukluğunda %75, CVID’de %73,3, diğer iyi tanımlanmış immün yetersizliklerde %55,5, immün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklarda %55,5, antikor eksikliklerinde %34,5, diğer immün yetersizliklerde %25,0 oranında tespit edildi. Kompleman eksikliği saptanan tek olgumuzun da anne-babası 1. derece akrabaydı. Kombine immün yetersizlikler, diğer iyi tanımlanmış immün yetersizlikler ve immün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklarda 1. derece akraba evlilik oranı, diğer PİY’lere göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).

Olgularımızdan 79 (%7,5) hastada kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. 162 (%15,3) hastada ise anne-baba kardeşlerinde ölüm öyküsü olduğu öğrenildi. 40 (%3,8) hastanın ailesinde immün yetmezlik olduğu tespit edildi. 110 (%10,4) hastada büyüme geriliği vardı. 107 (%10,2) hastanın tonsilleri hipoplazikti.

**Tablo 5.3 : Hastaların primer immün yetersizliklere göre dağılımı.**

	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>K</b>	<b>E</b>
<b>Antikor eksiklikleri</b>	978	92,8	375	603
Transient hipogamaglobulinemi	287	27,2	92	195
Diğer hipogamaglobulinemiler	230	21,8	91	139
IgA eksikliği	232	22,0	117	115
IgM eksikliği	153	14,5	51	102
IgG alt grup eksiklikleri	33	3,1	10	23
Fizyolojik hipogamaglobulinemi	23	2,1	20	3
X'e bağlı Agamaglobulinemi	5	0,4	-	5
Değişken immün yetersizlik (CVID)	15	1,42	11	4
<b>Kombine immün yetersizlik</b>	25	2,37	15	10
<b>Diğer iyi tanımlanmış immün yetersizlikler</b>	18	1,7	5	13
Ataksi-Telenjiektazi	9	0,85	3	6
Nijmegen breakage sendromu	2	0,18	-	2
Bloom sendromu	1	0,09	1	-
ICF sendromu	1	0,09	1	-
22q11 Delesyon sendromu	5	0,47	5	-
<b>İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar</b>	9	0,9	4	5
Chediak Higashi sendromu	2	0,18	1	1
Gricelli sendromu	3	0,28	2	1
PAID sendromu	4	0,4	1	3
<b>Fagositer işlev bozuklukları</b>	4	0,4	1	3
Kronik granulomatöz hastalık	2	0,18	-	2
Myeloperoksidaz eksikliği	1	0,09	1	-
Kemotaksi defekti	1	0,09	-	1
<b>Kompleman eksiklikleri</b>	1	0,1	-	1
<b>Doğal immün sistemde eksiklikle seyreden hastalıklar</b>	15	1,42	4	11
Down sendromu	10	0,94	1	9
Charge sendromu	1	0,09	1	-
Netherton sendromu	1	0,09	1	-
Metabolik hastalık	3	0,28	1	2
<b>Diğer immün yetersizlikler (Hiper IgE sendromu)</b>	4	0,4	3	1

**Tablo 5.4 : Hastaların primer immün yetmezliklere göre semptomların dağılımı**

	Antikor eksikliği	Kombine İY	İyi Tanımlanmış İY	İmmün sistem regülasyon bozukluğu	Fagosit bozukluğu	Kompl. Eksikl.	Doğal immün sistemde eksikle seyreden	Diğer İY
	N:978	N: 25	N:18	N:9	N:4	N:1	N:15	N:4
ASYE	438 %44,8	20 %80	16 %88,9	7 %77,8	-	1 %100	11 %73,3	3 %75
ÜSYE	535 %54,7	1 %4	12 %66,7	7 %77,8	3 %75	-	10 %66,7	2 %50
Sinüzit	382 %39,1	2 %8	61 %61,1	3 %33,3	3 %75	1 %100	6 %40	3 %75
Otit	242 %24,7	6 %24	8 %44,4	3 %33,6	2 %50	1 %100	2 %13,3	3 %75
İshal	62 %6,3	21 %84	6 %33,3	5 %55,6	1 %50	-	2 %13,3	-
İYE	37 %3,8	2 %8	1 %5,6	1 %11,1	-	-	1 %6,7	-
Menenjit	11 %1,1	1 %4	-	-	-	-	-	-
Sepsis	10 %1,0	6 %24	-	1 %11,1	-	-	1 %6,7	-
Moniliazis	27 %2,8	20 %80	5 %27,8	3 %33,6	-	-	4 %26,7	-
Astım	167 %17,1	1 %4	-	-	-	-	1 %6,7	-
Alerji	140 %14,3	2 %8	-	-	-	-	1 %6,7	-
Cilt enf.	14 %1,4	4 %16	1 %5,6	-	2 %50	-	1 %6,7	-

Hastalarımızın 330'unda (%31,3) anemi, 41'inde (%3,9) nötropeni, 50'sinde (%4,7) lenfopeni, 2'sinde (%0,2) trombositopeni tespit edildi. Tüberkülin deri testi yapılan hastalardan 143'ünde (%13,5) anerji tespit edildi. Tüberkülin deri testine göre 52 (%4,9) hastaya izoniazid profilaksi başlandı. Hastaların ilk başvurusunda yapılan izohemaglütinin titresi 205 (%19,4) hastada 1/10'un altındaydı. Periferik kan lenfosit alt grupları 393 hastada bakılmış olup 290 hastada normal bulundu.

Kontrollerde hastaların %46,5'inin (n:490) üst solunum yolu enfeksiyonu, %27,5'inin (n:290) piyojenik enfeksiyonlar geçirdiği tespit edildi. 379 (%36) hastaya trimetoprim-kotrimaksazol profilaksisi başlandı. Altmış üç (%6,0) hastada bilgisayarlı tomografi (BT)

ve/veya yüksek rezolüsyonlu komputorize tomografi (HRCT) ile kronik akciğer bulguları (11 hastada atelektazi, 15 hastada bronşiektazi, 37 hastada ise fibrotik değişiklikler, peribronşial kalınlaşma ve buzlu cam görünümü) tespit edildi.

Hastalarımızdan 401'ine (%38,0) astım tanısı konuldu. 149 (%14,1) hastada alerjik rinokonjuktivit ve dermatit bulguları nedeniyle antihistaminik ve/veya lokal tedavi başlandı. Hastalarımızın 423'ünde (%40,1) spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testi ile alerji tespit edildi.

Antikor eksiklikleri arasında kronik akciğer hastalığı, astım oranı ve alerji açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tanı gruplarına göre hastaların özellikleri:

1- Antikor eksiklikleri: En sık görülen transient hipogammaglobulinemili (THI) hastanın 195'i (%67,9) erkek, 92'si (%32,1) kız idi ( $p<0,05$ ). E/K oranı 2,1 idi. Tanı yaşı 8 ay ile 48 ay arasında değişmekte olup ortalama  $24,6\pm 11,3$  ay idi. Ortalama yaş  $48,5\pm 24,6$  ay idi. Tanıda gecikme 1-63 ay arasında olup ortalama  $13,5\pm 8,6$  ay idi. Hastaların başvuru şikayetleri tekrarlayan ÜSYE %54,4 (n:156), ASYE %50,5 (n:145), sinüzit %41,1 (n:118), tekrarlayan otit %28,2 (n:81), astım bulguları %12,9 (n:37), alerjik cilt ve rinit bulguları %10,4 (n:30), gastroenterit %7,0 (n:20), idrar yolu enfeksiyonu % 4,2 (n:12), moniliazis %3,8 (n:11) idi.

THI'li hastalarımızda akraba evliliği oranı %30,0 idi. Birinci derece %2,8, ikinci derece %14,6, üçüncü derece %12,6 idi. Onbir hastada (%3,8) kardeş ölüm öyküsü mevcut olup ailede immün yetmezlik belirlenmedi. Büyüme geriliği 16 hastada (%5,6) tespit edildi. Hastaların 108'inde (%37,6) anemi, 11'inde (%3,8) nötropeni, 4'ünde (%1,4) lenfopeni saptandı.

ABO kan grup antijenlerine sahip hastalarda izohemaglutinin seviyeleri ve mitojenlere karşı lenfosit proliferasyon cevabı değerlendirildi. Yirmibir (%7,3) hasta AB kan grubuna sahipti, bu nedenle izohemaglutinin titresi bakılmadı. İzohemaglutinin titreleri 52 (%18,1) hastada başlangıçta düşük olup daha sonraki kontrollerde normale döndü. Fitohemaglutinin lenfoblastik transformasyon yanıtı, çalışılan tüm çocuklarda (n=24) normal bulundu. Oniki hastada pnömokok aşısına antikor yanıtı incelendi ve normal bulundu. Periferik kan lenfosit analizleri, çalışılan 147 (%51,2) hastada sağlıklı Türk çocuklarının normal değerleri ile kıyaslandı ve CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD16+56 seviyeleri normal bulundu.

THI hastalarımızdan 103'üne (%35,8) astım tanısı konuldu. Onsekiz (%6,2) hastaya alerjik rinokonjuktivit ve dermatit bulguları nedeniyle antihistaminik ve/veya lokal tedavi başlandı. 111 hastada spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testinde

pozitiflik tespit edildi. 10 (%3,5) hastaya tüberkülin deri testinde yükseklik tespit edilmesi üzerine izoniazid tedavisi başlandı.

Hastaların tanı anındaki ana Ig düşüklükleri aşağıda gösterilmiştir.

İzole IgG düşüklük	87 (%30,4)
IgG ve IgA düşüklüğü	77 (%26,8)
IgG, IgA ve IgM düşüklüğü	67 (%23,4)
IgG ve IgM düşüklüğü	30 (%10,4)
IgA ve IgM düşüklüğü	26 (%9,0)

Hastalarımızın 90'ı (%22,5) poliklinik kontrollerine çağrılmasına rağmen gelmedi. 116 (%40,4) hastada immünglobülin seviyeleri kontrol edilebildi.

Hastalar 3-52 ay (ortalama 14 ay) takip edildi. Yirmibeş (%21,5) hastanın Ig seviyeleri yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 12 ay sonra ulaştı (aralık: 5-31 ay). Doksanbir (%78,5) hastada takiplere rağmen Ig'ler seviyesinde düşüklük devam ediyordu. Elliiki aylık olmasına rağmen Ig seviyesi düşük olan hastamız mevcuttu. Bu hastalardan 10'unda (%8,6) izole IgA düşüklüğü (3 tanesi selektif düzeyde), 6'inde (%5,1) izole IgM düşüklüğü, 27'sinde (%23,2) izole IgG düşüklüğü gelişti. 16 (%13,7) hastada IgA ve IgG, 15 (%12,9) hastada IgG, IgA ve IgM, 11 (%9,4) hastada IgG ve IgM, 6 (%5,1) hastada IgA ve IgM düşüklüğü devam ediyordu. Ondokuz hastada Ig seviyelerinde dalgalanmalar olduğu gözlemlendi.

Kontrollerde hastaların %50,2'sinin (n:144) üst solunum yolu enfeksiyonu, %29,3'ünün (n:84) piyojenik enfeksiyonlar geçirdiği tespit edildi. Hastaların 129'una (%44,9) trimetoprim-kotrimaksazol profilaksisi başlandı. Onbir hastada (%3,8) BT ve/veya HRCT ile kronik akciğer bulguları (3 hastada atelektazi, 3 hastada bronşiektazi, 5 hastada ise fibrotik değişiklikler) tespit edildi. Tekrarlayan ASYE nedeniyle 2 hastaya 400 mg/kg'dan 4 hafta aralıklarla IVIG verildi. İki hastamıza eklem ve akciğer tüberkülozu geçirmesi nedeniyle antitüberküloz tedavi başlandı.

Transient hipogammaglobülinemi kriterlerine uymayan hastalar hipogammaglobülinemi olarak kabul edildi. Bu gruba giren 230 (%21,8) hastamız mevcuttu. Bu hastaların 139'u (%60,4) erkek, 91'i (%39,6) kız idi (p<0,05). E/K oranı 1,52 idi. Ortalama tanı yaşları 85,6±34,1 idi (49-192 ay). Polikliniğe başvuru şikayetleri THI ile benzerlik göstermekteydi. Akraba evliliği %38,7 oranında olduğu öğrenildi. Kardeş ölüm öyküsü 11 (%4,7) hastada mevcuttu. Anne-baba kardeşlerinde ölüm öyküsünün 34 (%14,7) hastada olduğu öğrenildi. Bir hastanın kardeşinde SCID, bir hastanın kardeşinde CVID mevcuttu. Yedi (%3,0) hastada büyüme geriliği saptandı.

Hastaların 12'sinde anemi, 4'ünde nötropeni, 14'ünde lenfopeni saptandı. İzohemaglütinin titresi 35 (%18,6) hastada 1/10'un altında tespit edildi. Periferik kan lenfosit alt grupları 113 hastada normal bulundu. Sekiz hastanın epilepsi nedeniyle valproik asit ve/veya karbamazepin tedavisi aldığı tespit edildi. Dört hasta ALL nedeniyle çocuk hematoloji bölümünde takip edilmekteydi. Üç hastanın nefrotik sendrom, bir hastanın ise HSP nefriti nedeniyle tedavi aldığı tespit edildi. Oniki hastada mental-motor retardasyon mevcuttu.

Kontrollerde THI'nin oranlarına benzer şekilde tekrarlayan üst solunum yolu ve piyojenik enfeksiyonlar geçirdiği öğrenildi. Bilgisayarlı tomografi ile 2 hastada atelektazi, 2 hastada bronşiektazi, 6 hastada fibrotik değişiklikler olmak üzere 10 (%4,3) hastada kronik akciğer hastalığı tespit edildi. Hastaların 104'üne (%45,2) astım tanısı kondu. Yetmişdört hastaya trimetoprim-kotrimaksazol profilaksisi başlandı. Spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testinde pozitiflik 116 (%50,4) hastada tespit edildi. PPD deri testine göre 20 (%8,6) hastaya izoniazid tedavisi başlandı.

Bu hastalardan 86'sı (%37,4) düzenli olarak poliklinik kontrollerine geldi. İmmünglobulin seviyeleri 25 (%29,0) hastada yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 12 ay sonra ulaştı (aralık: 4-44 ay).

Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle polikliniğimize başvuran 23 hastada (%4,2) fizyolojik hipogamaglobulinemi tespit edildi. Hastaların 20'si (%87,0) erkek, 3'ü (%13,0) kız idi ( $p<0,05$ ). E/K oranı 6,6 idi. Ortalama tanı yaşı  $5,3\pm 0,8$  ay (3-6 ay), ortalama yaş  $30,8\pm 18,1$  ay (8-60 ay) idi. Ortalama takip süresi 13,7 ay idi. Daha sonraki takiplerinde immünglobulin seviyeleri yaşa göre normal seviyelerde seyretti.

Hastaların 7'sinde (%30,1) ebeveynleri arasında akraba evliliği vardı. Bir (%4,3) hastanın kardeş ölüm öyküsü olduğu öğrenildi. Hastaların 11'ine (%47,8) astım tanısı konuldu. Spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testinde pozitiflik 5 (%21,7) hastada tespit edildi. Üç (%13,0) hastada kronik akciğer hastalığı (fibrotik değişiklikler) tesbit edildi.

X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton) hastalığı olan 5 hastamız vardı. Ortalama tanı yaşı  $59,4\pm 45,7$  ay (16-120 ay), ortalama yaş  $108,4\pm 51,7$  ay (60-180 ay) idi. Teşhiste gecikme ortalama  $45,2\pm 36,8$  ay (10-84 ay) idi. Ortalama takip süresi  $29,4\pm 21,6$  idi. Hastaların demografik özellikleri tablo 5.5'de gösterildi. Tüm hastalarımız tekrarlayan ASYE, ÜSYE, otit şikayetleri ile başvurdu. Tüm hastalarda birden fazla hastanede yatarak tedavi görme öyküsü mevcuttu. Bir hastamız tanı almadan önce, bir hastamız ise tanı aldıktan sonra meningoensefalit geçirdi. Üç hastamızda büyüme geriliği mevcuttu. İki (%40) hastada anemi,

bir (%20) hastada nötropeni, iki (%40) hastada lenfopeni vardı. Nötropeni 3 aydan daha uzun sürmesi üzerine G-CSF kullanıldı. Laboratuvar özellikleri tablo 5.6’da gösterildi.

**Tablo 5.5: Bruton hastalarının demografik özellikleri.**

Hasta No	Şikayetlerin başladığı yaş	Tanı yaşı	Şimdiki yaş (Kasım 2006)	Akrabalık	Ailede İY	Kardeş ölümü
1	15 ay	16 ay	8 y	var	yok	yok
2	3 y	10 y	15 y	var	yok	yok
3	6 ay	3.5 y	8 y	var	yok	var
4	2 ay	6 ay	5,5 y	yok	yok	var
5	11 ay	8 y	12 y	yok	yok	yok

**Tablo 5.6: Broton hastalarının laboratuvar özellikleri**

Hasta No	Ig seviyeleri mg/dl			Periferik kan lenfosit alt grupları CD (%)					
	Ig G	Ig A	Ig M	CD19	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8	CD16-56
1	33	25	18	0,07	73,2	43,0	33,6	1,27	38,7
2	141	22	18	0,18	91,2	4,41	83	0,05	6,9
3	146	23	43	0,06	81,1	52,6	26,0	2,02	10,1
4	146	25	17	0	91	32	50	0,64	-
5	146	23	18	0	92,3	37,5	53,3	0,7	5,5

Hastalarımızda 4 olguda Btk mutasyonu belirlendi. Üç hastaya 3 hafta aralıklarla 400 mg/kg’dan IVIG verilmektedir. İki hastamız ise başka bir ilde tedavisini almaktadır. Bir hastamızda IVIG sonrası pseudohiponatremi ve nötropeni gelişti. Bilgisayarlı tomografi ile 3 (%60) hastada kronik akciğer hastalığı (2 hastada atelektazi, 1 hastada bronşiektazi) tespit edildi. Kronik meningoensefalit geçiren 2 hastada çekilen beyin MR ile triventriküler hidrosefali ve ensefalomalazik değişiklikler tespit edildi.

Antikor eksikliği içinde ikinci sıklıkta görülen IgA eksikliği idi. 232 hastanın 115’i (%49,6) erkek, 117’i (%50,4) kız idi ( $p>0.05$ ). E/K oranı 0,98 idi. Ortalama tanı yaşı  $62,5\pm 41,8$  ay (3-192ay), ortalama yaş  $94,1\pm 45,8$  ay (9-220 ay) idi. Şikayetlerin başlaması ile tanı arasında geçen süre ortalama  $28,7\pm 23,9$  ay olup 2 ay ile 120 ay arasında değişmekteydi. IgA eksikliği olan hastaların başvuru şikayetleri tekrarlayan ÜSYE %50 (116), tekrarlayan ASYE %41,8 (97), sinüzit %34,5 (80), otit %16,8 (39), astım bulguları %15,9 (37), alerjik bulgular %12,9 (30), gastroenterit %3,0 (7), idrar yolu enfeksiyonu %3,0 (7), menenjit %0,4 (1), sepsis %0,4 (1), moniliazis %2,2 (5) oranında idi. Hastaların 2’sinde göbek kordonunun

geç düştüğü öğrenildi. Sekiz hastanın IgA düzeyi selektif düzeyde olup diğerleri parsiyeldi. Dört (%1,7) hasta epilepsi nedeniyle valproik asit ve/veya karbamazepin kullandığı öğrenildi. Bir hastada IgA eksikliği ile birlikte IgG4 eksikliği vardı. Bir hastanın medulloblastom nedeniyle opere olduğu öğrenildi.

Hastaların 85'inde (%36,6) anne-baba arasında akraba evliliği olduğu tespit edildi. Hastaların %4,3'ünde (10) 1. derece, %11,2'sinde (26) 2. derece, %21,1'inde (49) 3. derece akraba evliliği vardı. Beş hastada kardeş ölüm öyküsü vardı. Bir hastanın kardeşinde CVID olduğu öğrenildi. Hastaların 51'inde (%22,0) anemi, 2'sinde (%0,9) nötropeni, 5'inde (%2,2) lenfopeni tespit edildi. İzohemaglutininin titresi 16 (%6,9) hastada düşük bulundu. Daha sonraki kontrollerde normale döndü. Bakılan 11 hastanın periferik kan lenfosit alt grupları normal bulundu.

Kontrollerde hastaların 93'ününün (%40,1) viral enfeksiyon, 38'inin (%16,4) piyojenik enfeksiyon geçirdiği görüldü. Bilgisayarlı tomografi ile 6 (%2,6) hastada kronik akciğer hastalığı (fibrotik değişiklik) tespit edildi. 101 hastada spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testinde pozitiflik tespit edildi. Yetmişbir hastaya trimetoprim-kotrimaksazol profilaksisi başlandı. Hastaların 101'ine (%43,5) astım tanısı konuldu. Elli hastaya alerjik rinokonjuktivit semptomları nedeniyle antihistaminik tedavisi başlandı. Üç hastada giardia enteriti gelişti. Kontrollerde 59 hastanın 24'ünde IgA seviyesi normal seviyelere döndü (2-24 ay).

IgM eksikliği olan 153 hastanın 102'si (%66,7) erkek, 51'i (%33,3) kız idi ( $p < 0,05$ ). E/K oranı 2,0 idi. Ortalama tanı yaşı  $57,1 \pm 35,0$  ay (8-192 ay), ortalama yaş  $87,6 \pm 38,2$  ay (16-204 ay) idi. Ortalama takip süresi  $12,1 \pm 14,9$  ay idi. Hastalar tekrarlayan ÜSYE 96 (%62,7), tekrarlayan bronşit 57 (%37,3), astım bulguları 25 (%16,3), tekrarlayan ASYE 52 (%34,0), sinüzit 58 (%37,9), otit 35 (%22,9), alerjik bulgular 26 (%17,0), gastroenterit 5 (%3,3), İYE 2 (%1,3), menenjit 1 (%0,7), sepsis 1 (%0,7) şikayetler ile başvurdu. Bir hastada IgM eksikliği ile birlikte IgG3 eksikliği saptandı.

Hastaların 57'sinde (%36,6) anne-baba arasında akraba evliliği olduğu tespit edildi. Hastaların %1,3'ünde (2) 1. derece, %12,4'ünde (19) 2. derece, %22,9'unda (35) 3. derece akraba evliliği vardı. Yedi hastada kardeş ölüm öyküsü vardı. Ailede immün yetmezlik öyküsü yoktu. Bir hastada büyüme geriliği mevcuttu. Hastaların 31'inde (%20,3) anemi, 2'sinde (%1,3) nötropeni tespit edildi. Yirmisekiz (%18,3) hastada izohemaglutininin titresi düşük bulundu. Daha sonraki kontrollerde 18 hastanın izohemaglutininin titreleri normale döndü. Bakılan 5 hastanın periferik kan lenfosit alt grupları normal bulundu.

Hastaların 72'sinin (%52,9) viral enfeksiyon, 34'ünün (%22,2) piyogenik enfeksiyon geçirdiği görüldü. Bilgisayarlı tomografi ile 3 (%2,0) hastada kronik akciğer hastalığı (fibrotik değişiklik) tespit edildi. Bir hasta şiddetli ampiyem geçirdi. Bir hastaya CMV enfeksiyonu nedeniyle gansiklovir tedavisi başlandı. Spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testinde pozitiflik 74 hastada tespit edildi. Antibiyotik profilaksisi 54 hastaya başlandı. Hastaların 58'ine (%37,9) astım tanısı konuldu. Otuz (%19,6) hastaya alerjik rinokonjuktivit semptomları nedeniyle antihistaminik tedavi başlandı. İki hastaya PPD deri testinde yükseklik nedeniyle izoniazid profilaksi tedavisi başlandı. Kontrollerde 33 hastanın 16'sında IgM seviyesi normal seviyelere döndü (ortalama 2-36 ay).

CVID'li hastaların 11'i (%73,3) kız, 4'ü (%26,7) erkekti ( $p<0,05$ ). Ortalama tanı  $161,7\pm130,6$  ay (36-552 ay), ortalama yaş  $187,9\pm125,9$  ay (42-558 ay) idi. Teşhisteki ortalama gecikme 6 ay ile 14 yıl arasında olup ortalama  $4,5\pm3,9$  yıldır. 13 hasta çocuk iken 2 hasta yetişkin (28Y, 46,5Y) idi. Demografik veriler tablo 5.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 5.7 : CVID'li hastaların demografik verileri.**

Hasta No	Cinsiyet	Yaş (yıl)		Akrabalık	Ailede İY	
		Şikayetlerin Başladığı	Tanı Anında			Şimdiki
1	E	13	16	19,5	var	yok
2	K	2	8	11,5	var	var
3	K	3	5	8	var	var
4	K	2,5	3	3,5	var	var
5	K	0,5	4,5	8,5	var	yok
6	E	1	15	20	var	yok
7	K	2	7	10	var	var
8	K	6	8,5	12	var	yok
9	K	17	18	21	yok	yok
10	E	2	9,5	10	var	yok
11	K	40	46	46,5	yok	yok
12	E	26,5	27	28	yok	var
13	K	3	12,5	16,5	var	yok
14	K	2,5	12	15	yok	yok
15	K	1	10	15	var	yok

Hastaların 11'inde (%73,3) anne-baba arasında akrabalık vardı. 8 (%53,3) hastanın ailesi 1. dereceden, 2 (%13,3) hastanın ailesi 2. dereceden, 1 (%6,7) hastanın ailesi ise 3. dereceden akrabaydı. Üç hasta kardeşti. Bir hastanın kuzeni CVID tanısı almıştı.

Bütün hastalar tekrarlayan ASYE nedeniyle başvurmuşlardı. Hastalarımızın 9'unda (%60) tekrarlayan ÜSYE, 10'unda (%66,7) sinüzit, 11'inde (%73,3) tekrarlayan otit, 10'unda (%66,7) gastroenterit vardı. Bir hasta menenjit, iki hasta sepsis nedeniyle başvurmuştu. Hastaların klinik özellikleri ve eşlik eden hastalıklar tablo 5.8'de gösterilmiştir.

**Tablo 5.8: CVID'li hastaların klinik özellikleri ve eşlik eden hastalıklar.**

	Hastaların sayısı	Hastaların yüzdesi
Tekrarlayan infeksiyonlar	15	% 100
Malabsorbsiyon	6	% 40
Büyüme geriliği	8	% 53
Hepatomegali	3	% 20
Splenomegali	3	% 20
Lenfadenopati	4	% 26
Bronşektazi	6	% 40
Kronik akciğer hastalığı	11	% 73
Tüberküloz	4	% 26
Malignite	1	% 6,6
Otoimmün hastalık	Yok	-

Hastaların 11'inde (%73,3) kronik akciğer hastalığı (6 hastada bronşektazi, 2 hastada atelektazi, 3 hastada fibrotik değişiklikler) saptandı. Bu hastalardan 4'ü (%26,6) tanı almadan önce lobektomi geçirmişti. Sekiz hastanın başvuruda boy persentilleri %3'ün altında, diğerlerinin de %10-25 arasındaydı. Ortalama 27,5±21,4 ay (2-58) takip ettiğimiz olguların dördü tüberküloz tanısıyla tedavi edilmişti. Bir hastaya CMV enfeksiyonu nedeniyle gansiklovir tedavisi uygulandı. Bir hastada anjiolenfoblastik lenfoma tespit edildi. Bir hastamızda yanak mukozasında fokal epitelyal hiperplazi (Heck hastalığı) saptandı.

Teşhis anında beş hastada lenfopeni saptandı. Hastaların laboratuvar özellikleri tablo 5.9’da gösterilmiştir.

**Tablo 5.9: CVID’li hastaların laboratuvar özellikleri.**

No	Lenfosit sayısı(mm <sup>3</sup> )		Ig seviyeleri (mg/dl)			İzohem. LBT titresi (%)	LBT (%)	CD(%)				
	Tamda	Kontrol	IgG	IgA	IgM			CD19	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
1	1630	1400	146	6	18	(-)	53	6,3	86	16	62,7	0,25
2	3780	1000	1110	6	97	1/2	50	3,1	44	18	41	0,43
3	1200	900	1711	6	159	1/8	54	8	49	26	33	0,78
4	2200	400	4	5,7	88	1/2	52	4,6	71	38	32	1,18
5	1800	1200	447	126	36	(-)	46	3,1	85	43	36	1,19
6	4000	1300	141	5,6	4,6	1/32	50	7,8	85	15,3	61,9	0,24
7	1320	800	1110	94	48	1/16	40	1,7	57	18	40	0,45
8	1500	400	1709	76	39	(-)	31	1,6	92	15,8	77	0,2
9	2600	2400	146	6	17	1/8	68	8,4	77	20	57	0,35
10	1700	1800	277	5,7	19	1/2	62	8,9	70	30	37	0,81
11	1800	1500	140	25	17	1/8	-	6	68	37	41	0,90
12	2500	1200	1490	6	94	1/4	86	6,6	79	46	37	1,2
13	2100	1800	1470	23	49	1/4	-	6,3	86,5	8,7	65,1	0,12
14	1200	2400	1060	62	45	(-)	46	6,8	80,3	50	31	1,6
15	1300	2000	325	292	25	(-)	-	0,19	73,8	38,5	33	1,16

Beş hastanın IgG düzeyi 200mg/dl’nin altındaydı. Sekiz hastada en az iki immunglobulin düzeyinde azalma vardı. IgG düzeyi normal olan altı olgunun dördünde IgA düşüklüğü ve üçünde de IgM düşüklüğü saptandı. İzohemaglutinin titresi beş hastanın negatif, sekiz hastanın ise 1/10 titrenin altındaydı. Tuberkülün deri testine yanıt dört hastada mevcuttu.

PHA lenfoblastik transformasyon yanıtı sadece iki hastada düşük bulundu. Tüm hastaların tanı anında CD19 seviyesi düşüktü. 10 hastada CD4/CD8 oranı birin altındaydı.

Bir hasta pnömoni nedeniyle kaybedildi. Mortalite oranımız %6,7 idi. Diğer hastaların tamamı hastanemizde takip edilmekte olup 3 hafta aralıklarla IVIG verilmektedir.

Sık tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren 10 yaşındaki kız hastamızda, insanlarda tanımlanan ilk CD19 molekülü eksikliği tesbit edildi. Serum IgM ve IgG düzeyleri yaşa göre normalden düşük ve izohemaglutinin titresi negatif saptanan olgunun periferik kanda CD20 ve CD22 taşıyan B lenfosit mutlak sayısı normal olmasına rağmen CD27<sup>+</sup> bellek B lenfositleri ve CD5<sup>+</sup> B lenfositleri düşük bulundu. Kemik iliğinin öncül B hücre oranları normaldi. Ancak periferik kan ve kemik iliğindeki tüm B hücrelerinin yüzeyinde CD19 molekülü izlenemedi. CD19 gen analizinde exon 6 da prematüre stop kodon ile sonlanan bir homozigot adenin insersiyonu olduğu gösterildi. Olgumuzun B lenfositlerinin yüzeyinde CD21 molekülü de düşük bulundu, ancak CD81 ve CD225 molekül düzeyleri normaldi. Olgunun servikal lenf bezi biyopsisinde fonksiyonel germinal merkezler mevcuttu. Fakat B hücrelerinde anti-IgM uyarısı sonrası Ca<sup>+2</sup> akımı gözlenmedi. In vitro B lenfosit proliferasyonu ileri derecede düşük saptanan hastanın, B lenfositlerinin antijen bağımlı antikor cevabında da önemli düzeyde azalma olduğu, kuduz aşılmasına verdiği yetersiz immünglobulin yapımı ile ortaya kondu.

IgG alt grub eksikliği olan 33 (%3,1) hastamızın 23'ü (%69,7) erkek, 10'u (%30,3) kız idi (p<0,05). Ortalama tanı yaşı 89,2±54,3 ay (18-204 ay), ortalama yaş 110,9±59,9 ay (23-257 ay) idi. Hastaların başvuru şikayetleri diğer hastalıklara benzer olup en sık tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit, otitis media, astım bulguları idi.

Anne-baba akraba evliliği %33,3 (11) olup 1. derece %3,0, 2. derece %6,1, 3. derece %24,2 idi. Hastaların 5'inde kardeş ölüm öyküsü vardı. Ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Beş (%15,2) hastada büyüme geriliği saptandı. İki hastada nötropeni, bir hastada lenfopeni saptandı.

Hastalarımızda subgrup eksikliği olarak en sık IgG3 (%30,3) eksikliği saptandı. IgG4 (%21,2), IgG2 (%15,1), IgG1-4 (%15,1), IgG3-4 (%12,1), IgG1 (%12,1) olarak belirlendi. Yedi (%21,2) hastada IgA eksikliği ile birliktelik vardı. İzohemaglutinin titresi 4 hastada düşük bulundu. Bakılan 20 hastanın periferik kan lenfosit alt grupları normaldi.

Kontrollerde 11 (%33,3) hastanın tekrarlayan viral ve piyojenik enfeksiyonlar geçirdiği tespit edildi. Yedi (%21,2) hastada fibrotik değişiklikler, peribronşial kalınlaşma gibi kronik akciğer hastalığı bulguları tespit edildi. Bir hastada bronşiektazi saptandı.

2- Ağır kombine immün yetmezlik (SCID): Konya ilinde yıllık ortalama 40 000 canlı doğum olmaktadır. Hastanemize Konya'dan başvuran hastalardan yılda ortalama dört hastaya SCID tanısı konulmaktadır. Buna göre bölgemizde SCID sıklığı 10 000 canlı doğumda bir olarak ifade edilebilir.

SCID'li 25 hastanın 10'u (%40) erkek, 15'i (%60) kız idi. Ortalama tanı yaşı  $9,9 \pm 11,4$  ay (2-60 ay) idi. Hastaların 24'ü 20 ayın altında tanı almıştı. Maternal engraftment nedeniyle bir hasta 5 yaşında tanı aldı. Hastaların başvuru anında saptanan klinik bulgularına göre ASYE %80 (20), gastroenterit %84 (21), moniliazis %80 (20), otitis media %24 (6), cilt enfeksiyonları %24 (6), sepsis %24 (6) oranında idi.

Periferik kan lenfosit alt gruplar ve özel tetkiklerin değerlendirilmesi sonucu 8 (%32) hastanın T-B+, 5 (%20) hastanın T-B- , 2 (%8) hastanın Omenn sendromu, 1 (%4) hastanın CD3 eksikliği, 1 (%4) hastanın Zap 70 eksikliği, 1 (%4) hastanın tip 3 BLS, 1 hastanın (%4) Hiper IgM sendromu, 1 (%4) hastanın CD4 eksikliği, 5 (%20) hastanın T+B- olduğu saptandı. Yedi (%28) hastada maternal engraftment tespit edildi.

Akraba evliliği 25 hastanın 21'inde (%84) mevcuttu. Bunlardan 15'i (%60) 1. derece, 4'ü (%16) 2. derece, 2'si (%8) 3. derece idi. Hastaların aile hikayelerine göre 10 hastada kardeş, 2 hastada kuzen olmak üzere 12 (%48) hastada infant döneminde benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk hikayesi vardı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 5.10'da, laboratuvar özellikleri tablo 5.11'de gösterilmiştir.

Hastaların tanı anında 18'inde (%72) organomegali tespit edildi. 21 (%84) hastada büyüme geriliği saptandı. Bir hastamızda down sendromu ile birliktelik vardı. CD3 eksikliği olan hastada juvenil romatoid artrit tespit edildi.

Hastaların ortalama mutlak lenfosit sayısı ortalama  $2100/\text{mm}^3$  olup 19 (%76) hastada lenfopeni saptandı. Aynı zamanda 10 (%40) hastada nötropeni vardı. Hastaların izlemleri süresince izole edilebilen enfeksiyon ajanları belirlendi. Buna göre en sık ajanlar Klebsiella, Enterokok, S. Aureus, Candida ve CMV idi. İki hastamızda aşı sonrası BCG enfeksiyonu tesbit edildi.

Hastaların 16'sı (%84,2) erken dönemde kaybedildi. Hastaların ölüm sebepleri incelendiğinde 8'i (%50,0) sepsis, 5'i (%31,2) pnömoni, 2'si (%12,5) GVHD, 1'i (%6,2) DIC olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 5.10: SCID'li hastaların demografik ve klinik özellikleri.**

	Cinsiyet	Şikayet başlama yaşı	Tanı yaşı	Akrabahk	Ailede İY	TLS	TGS	Ölüm	MG	Kİ nakli
1	K	1 ay	6 ay	var	var	1280	14800	var	yok	yok
2	K	2 ay	10 ay	var	var	1320	200	var	var	yok
3	E	5 ay	12 ay	var	yok	130	910	var	yok	yok
4	K	3 ay	9 ay	var	yok	3900	400	var	yok	yok
5	K	8 ay	14 ay	yok	yok	300	2900	var	yok	yok
6	K	1 ay	7 ay	var	var	2700	10500	var	var	var
7	K	1 ay	5 ay	var	var	3100	1800	var	var	yok
8	E	1 ay	3 ay	var	yok	2200	7700	var	var	yok
9	E	1 ay	5 ay	yok	yok	7900	6500	var	var	yok
10	K	1 ay	5 ay	var	yok	1200	6000	var	yok	yok
11	K	5 ay	8 ay	var	var	580	4600	var	yok	yok
12	K	4 ay	5 ay	var	var	800	1400	var	yok	yok
13	E	1 ay	6 ay	yok	var	2700	3900	var	var	yok
14	K	1 ay	3 ay	yok	var	4700	1600	var	yok	yok
15	E	5 ay	6 ay	var	yok	500	7200	yok	yok	var
16	E	6 ay	18 ay	var	yok	3600	1200	yok	yok	yok
17	E	2 ay	3 ay	var	yok	2200	900	var	yok	yok
18	K	1 ay	7 ay	var	var	800	800	var	var	var
19	E	12 ay	5 y	var	var	1800	500	var	var	yok
20	K	16 ay	20 ay	var	yok	1200	3400	yok	yok	yok
21	K	8 ay	10 ay	var	yok	2100	400	yok	yok	var
22	K	3 ay	6 ay	var	yok	6300	9200	var	yok	var
23	E	1 ay	2 ay	var	yok	400	4300	yok	var	var
24	K	2 ay	4 ay	var	yok	200	4500	var	yok	yok
25	E	9 ay	15 ay	var	yok	700	700	yok	yok	yok

TLS: total lenfosit sayısı, TGS: total granülosit sayısı, MG: maternal engraftment

Hastaların 6'sına başka bir merkezde Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapıldı. Hastaların 3'ü T-B+, 1'i T-B-, 1'i Zap 70 eksikliği, 1'i tip 3 BLS idi. 3 (%50) hasta HKHT sonrası kaybedildi. Ölen hastalardan biri T-B+, biri T-B-, biri tip 3 BLS idi. Diğer 3 hasta kliniğimizde takip edilmektedir. Erken dönemde kaybedilen kaybedilen hastalardan 3'ünün aileleri HKHT yapılmasını reddetti. Bir hastaya ise donör bulunamadı.

HKHT uygulanan 3 hastada CMV enfeksiyonu, 1 hastada tüberküloz saptanması nedeniyle tedavileri düzenlendi. HKHT yapılan ve yaşayan 3 olgu (ikisi T-B+, biri Zap70 eksikliği) ile Kİ nakli yapılmamış ve yaşayan 3 olgu (Biri CD3 eksikliği, biri CD4 lenfopeni, biri Hiper IgM sendromu) (toplam 6 hasta) IVIG tedavisi ile kliniğimizde takip edilmektedir. HKHT yapılan hastalarımızın ortalama izlem süresi 20 ay idi. Klinik izlemlerinde 3 hastada kronik akciğer hastalığı gelişti.

**Tablo 5.11: SCID'li hastaların laboratuvar özellikleri.**

Hasta No	Ig seviyeleri mg/dl			CD (%)							TANI
	Ig G	Ig A	Ig M	CD19	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8	CD16-56 HLADR		
1	141	22	80	83,2	0	0	2,26	0	1,16	87,7	T-B+NK-
2	171	22	24	0,35	37,4	14,3	38,4	0,38	52,5	19,2	T+B-NK+
3	146	22	18	0	4,73	7,98	24,4	0,32	44,9	19,7	T-B-NK+
4	445	22	95	55,2	30,0	23,8	0,71	33,5	6,39	58,9	T-B+NK+
5	450	23	32	0,1	92,6	10,6	48,8	0,21	1,5	78,9	Omenn sn.
6	146	23	44	75,0	6,3	1,8	0,8	2,25	0,5	67,7	T-B+NK-
7	140	25	17	1,93	96,2	4,0	93,2	0,04	1,0	101	T+B-NK-
8	207	22	196	1,68	79,2	20,7	57,2	0,36	9,97	40,0	T+B-NK+
9	803	23	28	0,44	68,0	42,8	26,6	1,6	1,3	14,7	T+B-NK-
10	146	23	18	42,9	0	0	0	0	41,3	-	T-B+NK+
11	146	23	18	0	0	3,54	7,08	0,50	28,9	5,32	T-B-NK+
12	148	8	17	0	0	2,8	8,2	0,34	25,2	5,3	T-B-NK+
13	145	25	31	47,3	2,87	1,91	4,77	0,4	8,24	66,7	T-B+NK+
14	423	25	17	90,0	0	5,0	1,0	5,0	8,4	63,2	T-B+NK+
15	146	23	18	63,5	0,39	3,02	1,15	2,62	2,53	-	T-B+NK-
16	268	23	23	0,16	82,0	10,1	61,6	0,16	5,47	-	CD4 lenfo
17	367	23	18	1,0	22	5,0	27	0,18	60	56	T-B-NK+
18	835	25	465	8,9	30,0	14,0	34	0,41	48	42	T+B-NK+
19	707	23	58	0,96	63,0	41	18	2,2	14	21	Omenn sn.
20	1090	156	232	61	0	12	4	3	17,8	66	CD3 eks.
21	560	86	72	26,2	62	61	2	30,5	8,9	53	Zap70 eks
22	155	23	83	12,6	61	9	64	0,14	8,0	0,02	Tip3 BLS
23	252	6	54	19	47,0	3,0	42	0,07	1,9	50,0	T-B+NK-
24	153	8	21	0	0	5,0	24,0	0,2	72	22	T-B-NK+
25	402	6	71	13	81	64	17	3,7	0	29	Hiper IgM

3- İyi tanımlanmış immün yetmezlikli sendromlar primer immün yetmezliklerin %1,7'sini oluşturmaktaydı. 18 hastanın 13'ü (%72,2) erkek, 5'i (%27,8) kız idi. Dokuz (%0,85) hastaya Ataksi-Telenjektazi, iki (%0,18) hastaya Nijmegen breakage sendromu, bir (%0,09) hastaya Bloom sendromu, bir (%0,09) hastaya ICF sendromu, beş (%0,47) hastaya 22q11 delesyon sendromu tanısı konuldu.

Ortalama tanı yaşı 68,4±55,1 ay (3-180 ay), ortalama yaş 92,5±54,6 ay (16-200 ay) idi. Tanıda gecikme ortalama 41,4±41,2 ay (1-156 ay) idi. Ortalama izlem süresi 12,3 ±9,4 ay idi. Hastaların başvuru şikayetleri %88,9 (16) pnömoni, %66,7 (12) tekrarlayan ÜSYE, %61,1 (11) sinüzit, %44,4 (8) otitis media, %33,3 (6) gastroenterit, %27,8 (5) moniliazis idi.

Akraba evliliği 18 hastanın 10'unda (%55,5) mevcuttu. Bunlardan 8'i (%8,8) 1. derece, 2'si (%11,1) 2. derece idi. Ataksi-telenjiektazili (A-T) hastaların 7'sinde (%77,7) akrabalık vardı. A-T'li bir hastanın kardeşinde de aynı hastalık tanısı konuldu. A-T'li 5 (%55,5) hastanın kardeş ölüm öyküsü mevcuttu.

Altı (%66,6) hastada büyüme geriliği saptandı. Hastaların tamamında konjunktival telenjiektazi belirlendi. Ataksi, hastalarda yürümeye başladıktan sonra gelişti. Yedi (%77,8) hastada PPD deri testi anerjikti. Bir hastada nötropeni, üç hastada lenfopeni tespit edildi. Beş hastada selektif düzeyde olmak üzere yedi (%77,8) hastada IgA eksikliği mevcuttu. Bir hastada IgG2 düşüklüğü, iki hastada hipogammaglobulinemi tespit edildi. Üç hastada izohemaglutininin titresine yanıt negatifdi. Periferik kan lenfosit alt gruplarında 5 hastada CD4/CD8 oranı tersine dönmüştü. Hastaların hepsinde alfa fetoprotein yüksekti.

A-T'li hastaların klinik izlemlerinde 3 hastada tüberküloz tespit edilip tedavisi düzenlendi. Bir hastada akciğer absesi gelişti. 3 hastaya tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle IVIG tedavisi verildi. Bir hastada enfeksiyonlar sonucu bronşiektazi gelişti.

Bir hastada disgerminom saptandı ve tedavisi pediatrik onkoloji bilim dalında gerçekleştirildi. 4 hastada çekilen beyin MR'de serebellar atrofi saptandı.

Kromozom analizi ile tanı konulmuş Nijmegen-Breakage sendromlu 2 hastamız vardı. Tanı yaşı 11 ay ve 6,5 yaş idi. 2 hastamız da tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile başvurdu. Bir hasta daha önce kraniosinotiz nedeniyle opere olmuştu. Bir hastanın anne-baba akrabalığı vardı. Bir hastada nötropeni, bir hastada lenfopeni tespit edildi. İki hastada PPD deri testi anerjikti. Bir hastada IgG ve IgA eksikliği saptandı. İki hastada izohemaglutininin titresine negatifti. Periferik kan lenfosit alt grupları 2 hastada normaldi.

Genetik olarak 15 yaşında Bloom sendromu tanısı konulan hasta, 18 aydır takip edilmektedir. Başvuru şikayeti üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, gastroenterit, cilt enfeksiyonları idi. IgG, IgA ve IgM düşüklüğü, izohemaglutininin titresine negatifliği vardı. CD4/CD8 oranı tersine dönmüştü. Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle IVIG tedavisi başlandı.

ICF sendromu tanısı konulan bir hasta vardı. Beş yaşında tanı konulup pnömoni, gastroenterit, moniliazis şikayetleri ile başvurdu. IgG, IgA ve IgM düşüklüğü, izohemaglutininin titresine negatifliği vardı. Periferik lenfosit alt grupları normaldi. Hasta kliniğimizde IVIG tedavisine rağmen rubellaya bağlı bronkopnömoni nedeniyle kaybedildi.

22q11 delesyon sendromu olarak tanımlanan 5 hasta vardı. Bunlardan 2'si parsiyel Di George sendromu, 3'ü velokardiofasial sendromu olarak tanımlandı. Hastaların hepsi erkek idi. Ortalama tanı yaşı  $11,4 \pm 8,0$  ay (3-22 ay), ortalama yaş  $37,4 \pm 17,3$  ay (16-60) idi. Ortalama

izlem süresi 13,2±8,6 ay idi. Hastaların başvuru şikayetleri sıklıkla ASYE, moniliazis, gastroenterit idi. Hipokalsemik tetani ile getirilen 4 aylık bir hastaya parsiyel DGS tanısı konuldu.

Bir hastada 1. derece akrabalık vardı. İki hastada büyüme geriliği, üç hastada mental gerilik saptandı. Üç hastada dismorfik yüz görünümü mevcuttu. Üç hastada kardiyak anomali tespit edildi. Bir hastada bilgisayarlı tomografi ile timus varlığı tespit edildi. Diğer 4 hastada timus yoktu. Üç hastada tüberkülin deri testi anerjikti. İki hastada IgA eksikliği saptandı. Üç hastada CD3 düşüklüğü, bir hastada CD4 düşüklüğü tespit edildi. Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle 2 hastaya IVIG tedavisi verildi.

4- İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı albinizm ile birlikte olan 9 hasta vardı. Bunlardan 2'si Chediak Higashi sendromu, 3'ü Griscelli sendromu, 4'ü PAID sendromu idi. Bunların 5'i (%55,6) erkek, 4'ü (%44,4) kız idi. Ortalama tanı yaşı 14,1±7,6 ay (3-30 ay), ortalama yaş 38,8±23,8 ay (3-68 ay) idi. Tanıda gecikme ortalama 6,4±3,7 ay (2-12 ay) idi. Ortalama izlem süresi 13,4±18,1 ay (6-48 ay) idi. Hastaların başvuru şikayetleri tekrarlayan ÜSYE, pnömoni, gastroenterit, moniliazis, otitis media idi.

Chediak Higashi sendromlu (CHS) 2 hasta kardeşti. İki hasta da ilk 3 ay içinde tanı aldı ve parsiyel albinizm, hepatosplenomegali, pansitopeni eşlik etmekteydi. Saçlar beyaz renkte idi. Kısa sürede hemofagositik lenfositosis tablosu gelişti. Hastalar tedaviye rağmen kaybedildi. İki hastada da EBV ve CMV serolojik olarak izole edildi.

Griscelli sendromu tanısı konulan 3 hasta, bronz ten rengi, gümüş grisi saçlar, tekrarlayan ateş atakları ve enfeksiyonlar ile prezente oldu. Mikroskopik saç incelemesinde düzensiz pigmentasyon tespit edildi. Hastalarda tanı erken yaşta konulmuş olup tanı yaşları 6,16,17 ay idi. Hastalarda hepatosplenomegali ve pansitopeni yoktu. Bir hastada hipogammaglobulinemi tespit edildi. Bir hastada tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle IVIG tedavisi başlanmasına rağmen akselere faz olmaksızın nörolojik tutulum gelişti. Bu hasta akut demyelinize ensefalomyelit gelişti. Hasta tedaviye cevap vermedi ve kaybedildi.

Parsiyel albinizm ve immün yetmezlikli (PAID sendromu) 4 hastanın başvurma şikayetleri yine tekrarlayan enfeksiyonlardı. Ortama tanı yaşı 13,7±2,0 ay (12-16 ay) idi. Üç (%75) hastada 1. derece anne-baba akraba evliliği vardı. Üç hastada büyüme geriliği tespit edildi. Hastaların tamamında nörolojik tutulum saptandı. Dört hastada hipogammaglobulinemi tespit edilip üç hastanın izohemaglutininin titresi negatifti. İki hastanın periferik lenfosit alt grupları normal iken iki hastada HLA-DR ekspresyonu düşük bulundu. Klinik izlemlerinde 4 hastada da tekrarlayan pnömoni gelişti. Hastalara 3 hafta aralıklarla IVIG tedavisi başlandı.

5- Fagositer işlev bozukluğu olan 4 hastanın 3'ü erkek, 1'i kız idi. Ortalama tanı yaşı 64,7±53,4 ay (18-126 ay), ortalama yaş 89,0±42,8 ay (36-138 ay) idi. Teşhiste gecikme ortalama 45,0±38,4 ay (12-84 ay) idi. Hastaların başvuru şikayetleri sıklıkla tekrarlayan pnömoni, cilt abseleri, tekrarlayan ÜSYE, otitis media ve sinüzit idi. Hastaların 3'ünde 1. derece anne-baba akrabalığı vardı. Üç hastada büyüme geriliği tespit edildi. Üç hastada anemi, bir hastada lenfopeni tespit edildi.

İki hastaya kronik granümatöz hastalık (KGH), bir hastaya myeloperoksidaz (MPO) enzim eksikliği tanısı konuldu. Bir hastaya kemotaksi bozukluğu tanısı konuldu. KGH olan 2 hasta kuzendi ve ikisi de erkekti. Hastalardan biri sepsis nedeniyle kaybedildi.

MPO eksikliği olan hastaya daha geç tanı konulmuştu. Yüzeysel mantar enfeksiyonu (tinea capitis) dikkati çekmekteydi. Lenfopeni ve IgE yüksekliği saptandı. Hastanın klinik izleminde tübeküloz gelişti.

6- Kompleman eksikliği olan bir hasta vardı. Hastanın tanı yaşı 16 idi. Hastanın başvuru şikayeti tekrarlayan pnömoni, otitis media idi. Hasta tanı almadan önce lobektomi geçirmişti. Hastanın 1. derece anne-baba akrabalığı vardı. İki kardeşinde ölüm öyküsü vardı. CH50 negatif bulundu. Hastanın C3 düzeyi çok düşük bulundu. Selektif IgA eksikliği ile birliktelik vardı.

7- Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklardan 10 Down sendromu, 1 Charge sendromu, 1 Netherton sendromu, 3 metabolik hastalık ile birlikte olan immün yetmezlikli hasta vardı.

Down sendromlu hastaların 9'u erkek, 1'i kız idi. Ortalama tanı yaşı 16,6±7,7 ay (4-30 ay), ortalama yaş 33,7±18,4 ay (11-70 ay) idi. Tanıda gecikme 6,3±3,4 ay (1-12 ay) idi. Hastaların başvurma şikayeti tekrarlayan alt ve üst solunum yolum enfeksiyonları idi.

Hastaların 7'sinde büyüme geriliği tespit edildi. Altı hastada kardiak patoloji tespit edildi. Bir hastada nötropeni, bir hastada lenfopeni saptandı. Hastaların 8'inde hipogammaglobulinemi tespit edilmiş olup hepsinde izohemaglutininin titreleri 1/10'un altındaydı. Periferik kan lenfosit alt gruplarında 4'ünde CD4+/CD8+ oranı tersine dönmüştü. Hastaların hepsi de klinik izlemlerinde viral ve piyojenik enfeksiyon geçirdi. Üç hastada kronik akciğer hastalığı tespit edildi. Yedi hastaya düzenli olarak IVIG tedavisi verilmektedir.

15 yaşında tanı konulmuş Charge sendromlu hastanın tekrarlayan enfeksiyon öyküsü vardı. Kolobom, kalp defekti, koanal atrezi, gelişme geriliği, sağırılık, kulak anomalisi, beyin tutulumu vardı. Hipogammaglobulinemi ve izohemaglutininin titre düşüklüğü tespit edilen hastaya tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle düzenli IVIG tedavisi başlandı.

Bir hastaya Netherton sendromu tanısı konuldu. Tekrarlayan cilt enfeksiyonu ve pnömoni öyküsü vardı. Üç ana immünglobulin düzeyinde düşüklük, IgE'de yükseklik tespit edildi.

Üç hasta metabolik hastalık ile birlikte immün yetmezlik tanısı aldı. Bu hastalar 2 yaşından önce tanı aldılar. Hastaların tümü asidotik tablo ile getirildi. Tanı öncesi tekrarlayan enfeksiyonlar geçirdiği öğrenildi. İki hastada 1. derece anne-baba akrabalığı vardı. İki hastada büyüme geriliği tespit edildi. Üç hastada da nörolojik tutulum saptandı. Bir hastada nötropeni, bir hastada lenfopeni tespit edildi. İki hastada hipogammaglobulinemi saptanmış olup izohemaglutininin titreleri negatifti. İleri laboratuvar tetkikleriyle 2 hastada propiyonik asidemi, 1 hastada metil malonik asidemi tespit edildi. Hastalardan biri kliniğimizde kaybedildi.

8- Hiper IgE sendromu tanısı konulan 4 (%0,4) hastamız vardı. Bu hastaların 1'i erkek, 3'ü kız idi. Ortalama tanı yaşı  $72,5 \pm 56,9$  ay (11-147 ay), ortalama yaş  $98,7 \pm 67,9$  ay (16-182 ay) idi. Teşhiste gecikme ortalama  $36,2 \pm 27,8$  ay idi. Ortalama takip süresi  $28,7 \pm 22,0$  idi. Hastaların hepsinde tekrarlayan cilt abseleri vardı. Ayrıca üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, otitis media geçirme öyküsü sıkı.

Periferik eozinofili 2 (%50) hastada tespit edildi. Hastaların IgE düzeyleri sırasıyla 1120, 324, 10500, 510 idi. Diğer immünglobulinler ve izohemaglutininin titreleri normaldi. Periferik kan lenfosit alt grupları bir hastamız hariç normaldi. Olgu 3'ün CD4+ düşüklüğü mevcuttu. Bir hastada deri testinde alerjik reaksiyon tespit edildi.

Hastaların klinik izlem süresince bir hastada tüberküloz enfeksiyonu gelişti. Bir hastada otoimmün hemolitik anemi saptandı. Bir hastada akciğer dokusunda bleb ve batında abse gelişti. Abse kültüründe MRSA izole edildi. Takipleri süresince 2 hastaya düzenli IVIG tedavisi verildi.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, Selçuk Üniversitesi Çocuk İmmunoloji ve Alerji Bilim Dalında primer immün yetmezlik tanısı almış hastaları değerlendirdik. Bu çalışmanın esas amacı bölgemizdeki primer immün yetmezliklerin özelliklerinin araştırılması ve tekrarlayan enfeksiyonların altında yatabilecek immün yetmezliklerin taranmasının öneminin vurgulanmasıydı.

Ülkemizde bu hastalık grubunun insidansı bilinmemekle beraber akraba evliliği oranının yüksek olması bu hastalıklar yönünden önemli ölçüde risk oluşturmaktadır. Çocuk İmmunoloji ve Alerji polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık %25'inde ve çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarında yaklaşık %1'inde PİY olduğunu saptadık. Bu oranlar PİY'lerin sanıldığından daha sık hastalıklar olduğunu düşündürmektedir.

Benzer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da antikor eksikliği en sık görülen immün yetmezlik grubu idi. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlik %92,8 oranında görülmesi yapılan diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur (315-322). Kütükçüler ve ark bizim çalışmamıza benzer şekilde antikor eksikliğini %84,5 oranında bulmuşlardır (323). Bu durum, çalışmanın tek merkezli bir çalışma olması ve bölgemizde akraba evliliğinin sık görülmesi nedeniyle otozomal resesif geçiş gösteren hastalıkların daha sık görülmesiyle açıklanabilir. Kütükçüler ve ark yaptığı çalışmada SCID (%2,9), CVID (%2,7) bulmuşlardır (323). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmaya benzer şekilde sonuçlar elde ettik (SCID %2,3, CVID %1,4). SCID ve CVID ise diğer çok merkezli çalışmalara göre daha az sıklıkta saptanmıştır. Bu durum SCID'li hastaların merkezimize sevk edilemeden enfeksiyonlardan ölmesiyle açıklanabilir. Hastalarımız pediatrik yaş grubu olması nedeniyle, yetişkinlerde daha sık görülen CVID'li hastaların merkezimize refere edilmediği şeklinde bir yorum da yapılabilir.

Akraba evlilikleri otozomal resesif ve multifaktöryel hastalıkların riskini artırır (10,324). Asya ve Afrikada dini sosyal ve kültürel nedenlerden dolayı akrabalık sıktır (325,326). İranda akraba evliliği çok yaygın bir gelenektir ve akraba evliliği %38,6 oranında bildirilmektedir (327). Orta doğu müslümanlarında akraba evliliği sıklığı %20-70 arasında değişir (328). Ülkemiz için de bu durum halen sorun teşkil etmektedir. Bizim serimizde de bölgemizde akraba evliliği yüksek bulunmuştur (%37,5). Yapılan benzer çalışmalarda olduğu gibi (327) bizim serimizde de SCID, fagositer işlev bozuklukları, CVID'de akraba evliliği oranı yüksekti.

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hastalarda komplikasyonlar gelişebilmektedir. Ne kadar erken tanı konulursa o kadar bu komplikasyonları azaltmak mümkündür. Primer immün yetmezlikli hastalarımızın 63'ünde (%6,0) kronik akciğer bulguları tespit ettik. Hastaların 11'inde atelektazi, 15'inde bronşiektazi, diğerlerinde ise fibrotik değişiklikler, peribronşial kalınlaşma, buzlu cam görünümü vardı. Bu daha çok tanı konulmasında zorluk çekilen ve tanıda gecikmenin söz konusu olduğu hastalıklarda görülmektedir. Pediatri hekimleri tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları geçiren hastalarda immün yetmezlik tarama panellerinin yanında, görüntüleme yöntemlerini de unutmamalıdır. Toraks BT normal olan hastalarda gerekirse HRCT çekilmelidir.

Antikor eksikliği ile seyreden immün yetmezlikli hastalarımız içinde en sık görülen (%37,9) transien hipogamaglobulinemi idi.

Bu durumun tam olarak sıklığı bilinmemektedir. Araştırmacıların bazıları THI çok nadir şeklinde görünür şeklinde rapor etmektedir. Bazılarına klinik uygulamada THI'nın yeterince tespit edilemediğini öne sürmektedir (27-31,329). Tiller ve Buckley (30) 10 bin hastanın 11'inde THI tespit etmişlerdir. Dressler ve arkadaşları benzer şekilde 11 yılda 8000 den fazla örnekte 5 olgu tanımlamışlar (29). Walker ve arkadaşları (31) 10 yılda 2468 hastanın 15'inde kesin, 25'inde muhtemel THI (%1,5) rapor etmişlerdir. Bu; insidansın 1.000.000 canlı doğumda 21-61 olduğunu gösterir (25). Kanada immunoloji kliniğine yönlendirilen 1632 infantın 35'inde THI (%2,1) tanısı konmuştur (29). Kütükçüler ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise %12,5 oranında saptamışlardır (323). Bizim hastalarımızdaki THI oranı %37,9 olarak bulunmuştur. Çeşitli merkezlerden çıkarılan raporlardaki insidansların tutarsızlığı farklı çalışma popülasyonları ve bu hastalığın tanı kriterlerindeki farklılıklar ile açıklanabilir. Bizim oranımızın yüksekliği bir immünoloji merkezi olmamız ve sık hastalanan çocukların doğrudan başvuru yapabilmeleri ile açıklanabilir.

Hastalığın kalıtımı tam olarak bilinmemektedir. Kız ve erkeklerde eşit olarak görüldüğü bildirilmektedir. Yapılan iki çalışmada erkek/kız oranı 2/1 oranında tespit edilmiştir (329,330). Bizim çalışmamızda benzer olup erkek/kız oranı 2,1 idi.

THI'nın klinik özellikleri hastadan hastaya çok değişir: Hiçbir semptom olmaksızın (30) görülebileceği gibi ciddi tekrarlayan enfeksiyonlara da neden olabilir (25). Yapılan iki çalışmada da invaziv enfeksiyonlar bildirilmiştir (329,330). Bizim hastalarımızda tekrarlayan ÜSYE, tekrarlayan bronşit, pnömoni, sinüzit, tekrarlayan otit, gastroenterit ve idrar yolu enfeksiyonları vardı. Kılıç ve ark. (329) ve Doğu ve ark.'nın (330) yaptıkları çalışmalarda yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar bildirmemiştir. Dalal ve arkadaşlarının (28) çalışmasında ise 1 hastada menenjit tespit etmişlerdir. Bizim hastalarımızda ise 2 (%0,7) hastada sepsis, 1

(%0,34) hastada menenjit tespit edilmiştir. Bu durum hasta popülasyonumuzun sosyoekonomik durumunun daha düşük ve hijyen şartlarının daha kötü olması ile açıklanabilir.

Bir çok seride atopik hastalıkların oranı belirgin değildir (28,30). Bununla birlikte Fineman ve arkadaşları THI 4 hastada gıda alerjisi ve IgE düzeyinde yükselme tanımlamışlardır (331). Günümüzde Walker ve arkadaşları (31) 15 hastanın 12 sinde ya atopik hastalık yada gıda alerjisi semptomları rapor ettiler. Bir çalışmada 40 hastanın 13 ünde (%32,5) bronşial astma, allerjik bronşit ve atopik dermatiti içeren allerjik semptomlar vardı (329). Bir diğer çalışmada 30 hastadan 14'ünde (%46,6) astım ve diğer allerjik hastalıklar mevcuttu (330). Bizim çalışmamızda benzer bulgular tesbit ettik. Yüz üç (%35,8) hasta hırıltı, öksürük ve wheezing gibi astım bulguları, 18 (%6,2) hasta allerjik rinit ve atopik dermatit gibi diğer allerjik bulgular ile başvurmuşdu.

Geçici nötropeni nadir görülen hematolojik anormalliklerdendir. Tiler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 olguda (%18,1) geçici nötropeni saptamışlardır (30). Dalal ve ark. (28) yaptığı çalışmada yine iki hastada nötropeni tespit etmişlerdir. Bizim serimizde 14 hastada (%3,5) nötropeni, 12 hastada (%3,0) lenfopeni tespit edilmiştir. THI'lı hastalarda nötropeni olabileceği düşünülerek tam kan sayımı ile takip edilmelidir.

THI uzun zamandan beri tanınmış olsa bile son yıllara kadar bu hastaların uzun süreli sonuçları hakkında yeterince bilgi yoktur. Bu infantların prospektif değerlendirilmesinde normal Ig seviyelerine genellikle 30-40. aylarda ulaştıkları tespit edilmiştir. Dalal ve arkadaşları hipogammaglobulinemili 35 çocuğu 10 yıl boyunca takip etmişler (28) ve 3 hasta dışında diğer bütün hastaların normal IgG seviyelerine 6-100. ayda ulaştıklarını göstermişlerdir. Kılıç ve arkadaşlarının çalışmasında da THI'lı 40 hasta prospektif olarak değerlendirilmiş ve 40 hastadan 33'ünde Ig seviyelerinin normaleştiği gösterildi (329). Hastaların % 53'ü (n=16) 36 aydan önce normal Ig seviyelerine ulaşmış, 5 hastada (%20) düzelme 36 aydan sonra gerçekleşmiştir (41-66 ay). Ortalama 16 ay izlenen 9 hastanın da hala düşük Ig seviyeleri mevcut olduğunu göstermişlerdir. Doğu arkadaşlarının (330) yaptığı çalışmada ise hastalar 5 ila 28 ay takip edilmiş olup 21 (%70) hastanın Ig seviyelerinin, yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 27 aylıkken ulaştığı, 21 hastanın 16'sında iyileşmenin, 36 aylıktan önce izlendiği bildirilmiştir. Bizim serimizde ise hastalar 3-52 ay (ortalama 14 ay) takip edildi. 25 (%21,5) hastada immünglobülin seviyeleri yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 12 ay sonra ulaştı (aralık 5-31 ay). 91 (%78,5) hastanın takiplere rağmen Ig'ler seviyesinde düşüklük devam ediyordu. Hastalarımızın dosya kayıtlarına göre yaptığımız bu

çalışmada hastalarımızın bir yıllık izlem ile THI hastalarının %21,5'inin düzeldiğini gördük. Bu düşük oran ortalama takip sürelerimizin kısalığı ile açıklanabilir.

THI'lı hastaların çoğunda normal ya da normale yakın tetanoz ve difteri toksoidlerine antikor yanıtı olduğu rapor edilmiştir. Bir kısmında Ig düzeyleri normale gelmeden önce izohemaglutinin düzeyi yaşa göre normal aralıkta bulunmuştur (31,35). Cano ve arkadaşları (39) 12 THI'lı hastanın 11 inde 17 aylıktan önce tekrarlayan ÜSYE'ye rağmen solunum yolu virüsleri paneline spesifik antikor yanıtı olmadığını bildirmişlerdir. Kılıç ve arkadaşlarının (329) çalışmasında 40 hastanın tümünde polio virus antijenlerine karşı spesifik antikor, 39 tanesinde de ABO kan grup antijenlerine karşı antikor oluşturma kapasitesi tespit edilmişti. Bizim çalışmamızda 52 hastanın (%18,1) izohemaglutinin titreleri başlangıçta düşük olup daha sonraki kontrollerde normale döndü. PHA'ne lenfoblastik transformasyon yanıtı ve pnömokok aşısına yanıt çalışılan tüm çocuklarda normal bulundu. Bu bulgular literatür ile uyumludur.

Genel olarak destek tedavisi ve spesifik enfeksiyonlar için uygun antimikrobiyal tedavi bu hastalarda yeterlidir. IVIG replasman tedavisine genellikle gerek kalmamakla beraber şiddetli veya konvensiyonel tedaviye refrakter enfeksiyon varlığında Ig tedavisi bazen düşünülebilir (25,28,39). IVIG tedavisinin amacı enfeksiyonların sıklığını ve ciddiyetini azaltmaya yardımcı olmaktır. Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 (%5) hastaya 1 yıl kadar IVIG tedavisi kullanılmışlar ve takiplerinde immunglobulin seviyelerinin normale döndüğünü görmüşlerdir (329). Doğu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 2 (%6,6) hastaya IVIG tedavisi kullanılıp hastaların immunglobulin seviyeleri 36 aydan önce düzeline tedaviyi kesmişlerdir (330). Bizim hastalarımızdan tekrarlayan pnömonileri olan 2 (%0,7) hastaya IVIG tedavisi uygulandığı saptanmıştır. Bu uygulamamız diğer çalışmalarda bildirilen oranlarla benzerdir.

THI'lı hastaların incelendiği çalışmalarda hastaların izlemlerinde tekrarlayan enfeksiyon geçirip geçirmediikleri tam olarak bildirilmemiştir (28,30). Bizim hastalarımızdan 129'una (%44,9) trimetoprim-kotrimaksazol profilaksisi başlandı. Tekrarlayan enfeksiyonlar sonucunda 11 hastada (%3,8) kronik akciğer hastalığı bulguları tespit edildi. İki hastamıza eklem ve akciğer tüberkülozu geçirmesi nedeniyle antitüberküloz tedavi başlandı. Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışma olması nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar açısından daha iyi fikir vermektedir.

Literatürde şimdiye kadar yapılan pek çok çalışmada fenitoin (332-334), karbamazepin (335-337) ve valproik asit (338-340) gibi antiepileptik ilaçların humoral ve hücrel immunitede değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Epilepsi hastalarında en sık

görülen immunolojik bozukluk IgA eksikliğidir. Ancak hipogamaglobulinemi (341) ve Ig subgrup eksikliği de bildirilmiştir (336). Bizim hastalarımızdan 16'sının (%6,7) epilepsi nedeniyle valproik asit ve/veya karbamazepin tedavisi aldığı öğrenildi. 8 (%3,4) hastada hipogamaglobulinemi, 4 (%1,7) hastada IgA eksikliği, 2 (%0,8) hastada Ig subgrup eksikliği tespit edildi. Ancak bizim çalışmamız retrospektif bir çalışma olması nedeniyle Ig düzeylerindeki değişiklikleri gözlemleyemedik.

Hipogamaglobulinemili hastalardan 30'u düzenli olarak poliklinik kontrollerine geldi. Bunlardan 14 (%46,6) hastada immünglobulin seviyeleri yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 8 ay sonra ulaştı. Bu bulgunun, 4 yaş sonrasında saptanan hipogamaglobulineminin takiple normale döndüğünü göstermesi ve bu durumun aslında THI'nin uzamış bir şekli olabileceği düşündürmesi yönüyle değerlidir.

XLA tedavi edilmezse ciddi morbidite ve mortalite yol açabilmektedir. 1950'den önce hastaların çoğu 5 yaşından önce kaybedilmekteydi (342). Günümüzde uygulanan IVIG ve agresif antibiyotik kullanımı sağkalımı artırmaktadır. Geciken tedaviler sonucunda ise kalıcı problemler ortaya çıkabilmektedir.

Hayatın ilk yılında XLA tanısı konulan hastalarda genellikle enfeksiyonlar hastalığının ilk belirtisidir. Bir yaşından sonra XLA tanısı konulan hastaların hemen hemen hepsinde rekürren otit veya sinüzit hikayesi mevcuttur. Hastalardan bazıları teşhisi konulara kadar 3-4 otit atağı geçirirken bazıları 20'den fazla atak geçirmiştir (45). Tüm XLA'lı hastalarımızda tekrarlayan pnömoni, otit, tekrarlayan sinüzit enfeksiyon geçirme öyküsü mevcuttur.

Kronik otit ve sinüzit nispeten yaygın olmasına rağmen servikal lenf nodlarının ve tonsiller dokunun hipoplazik olması olağan dışı bir durumdur. Bu immün yetmezlik açısından hekimi uyandırmalıdır. Üç ve üzerinde otit veya sinüzit atağı geçiren hastalar lenf nodları açısından dikkatlice incelenmelidir. Eğer lenf nodları normalden çok küçük veya yoksa serum Ig seviyeleri araştırılmalıdır. Tüm XLA'lı hastalarımızın başlangıç muayenesinde tonsillerde hipoplazi mevcuttur.

XLA'lı hastalar özellikle ilk aylarda hastanede yatacak kadar ciddi enfeksiyonlar geçirmektedir. Yapılan bir çalışmada XLA olan 60 hastanın 10'u enfeksiyon nedeniyle 6. aydan daha önce hastanede yattığı tespit etmişlerdir (45). Benzer şekilde Lederman ve arkadaşları hastaların %25'inde semptomların 4 aydan önce mevcut olduğunu bildirmişlerdir (343). Bizim hastalarımızın birinin (%20) 2 aylık iken pnömoni nedeniyle hastanede yattığı öğrenildi. Bu bulgular hastaların hayatın ilk 6 ayında enfeksiyonlara açık olduğunu ve bu durumun erken tanı için uyarıcı olması gerektiğini düşündürmektedir.

XLA'lı hastalarda büyüme geriliği ve çomak parmak oldukça sık görülür (41,44,45). Üç hastamızda büyüme geriliği, bir hastamızda çomak parmak mevcuttu.

Hastaların %10-25'inde nötropeni görülmektedir. Akut hastalık esnasında %90, sepsiste %50 oranında saptanır. Antibiyotik tedavisi ile düzelir (41). Hastalarımızın birinde (%20) nötropeni tespit edildi. Nötropeni 3 aydan daha uzun sürmesi üzerine G-CSF kullanıldı. Nötropenisi saptanan XLA'lı 13 hastada en uzun nötropeni süresi 10 hafta olarak saptanmıştır (339). Bizim hastamızın mutlak nötrofil sayısı 8 hafta sonra normale döndü. Bu gözlem XLA'lı hastaların düzenli nötrofil sayıları ile takibinin önemli olduğunu göstermiştir.

Kronik organ hasarından en iyi korunma yöntemi erken konan XLA teşhisi ve ardından IVIG tedavisine başlanmasıdır. Teşhis koyma açısından en iyi zamanlamanın ne olduğu konusunda bilgiler yetersizdir. Birçok hekime göre kalıcı sekeller gelişmeden önce konulan teşhis zamanında konulan bir teşhistir. Bizim hastalarımızın geç tanı alması ve bunun nedeninin hastanın bize başvurmadan önce gitmiş olduğu diğer merkezlerde sadece enfeksiyon tedavisi yapıp immünolojik taramaların yapılmamasıyla açıklanabilir.

B hücre yetmezliği olan hastalarda enterovirüslerle ilişkili enfeksiyonların komplikasyon riski artmıştır. Bu, hastalarda enterovirüslere bağlı oluşan meningoensefalit, nörolojik sekel ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (344). XLA'lı iki hastamız kronik meningoensefalit geçirdi. Ancak kan, BOS ve dışkı örnekleri serolojik, kültür ve PCR ile incelendiği halde etken izole edilemedi. Bu iki hastada çekilen beyin MR'de triventriküler hidrosefali ve ensefalomalazik değişiklikler tespit edildi. Bu komplikasyonlar XLA'lı hastalarda erken tanı ve tedavinin önemini göstermektedir.

Tekrarlayan enfeksiyonlar sonucunda kalıcı akciğer bulguları olacağı bilinmektedir. Ledarman ve Winkelstein 1985'te XLA'lı hastaların %45'inin 10 yaşından sonra pulmoner rahatsızlığa sahip olduklarını rapor etmişlerdir (343). Bizim hastalarımız 10 yaşının altında olmasına rağmen 3 (%60) hastada kronik akciğer hastalığı tespit edilmiştir. Bu oranın yüksek olması bizim olgularımızdaki tanıda gecikme süresi ile açıklanabilir.

IgA eksikliğinin diğer ülkelerde PİY'nin en sık tanı alan fenotipi olmasına rağmen, (345,346) bizim çalışmamızda antikor eksiklikleri içinde üçüncü sıklıkta (%22,0) tespit edildi. USA'da yaklaşık 1/300-700 oranında IgA eksikliğine rastlanır (61). Hastanemiz genel polikliniğe başvuran yıllık hastalara göre 1/500 oranında görülmektedir. Bu oran düşüklüğü hastanemize semptomatik vakaların başvurusu ile açıklanabilir.

IgA eksikliğinin büyük çoğunluğu asemptomatiktir, fakat uzun dönem çalışmalar bu hastalarda sinüzit ve bronkopnömoni gibi respiratuvar sistem hastalıklarının görüldüğünü göstermiştir (347). Bizim çalışmamızda IgA eksikliği olan hastalarımızın tekrarlayan ÜSVE

(%50), tekrarlayan pnömöni (%41,8), sinüzit (%34,5) ve astım bulguları (%15,9) gibi yakınmaları yüksek oranda saptanmıştır. Tekrarlayan ÜSYE ve ASYE şikayetleri olan hastalarda IgA eksikliğinin taranmasının önemli olduğu kanaatindeyiz.

Selektif IgA eksikliğinin atopi ile kuvvetli ilişkisi vardır (60-64). IgA eksikliğinde blokan IgA antikorları olmaması nedeni ile allerjik reaksiyonların artması ve buna bağlı beklenmeyen ağır astım rapor edilmiştir. Bizim serimizde IgA eksikliği olan hastaların %43,5'ine astım tanısı konuldu. Bu bulgumuz literatür ile benzerdir.

Yapılan klinik çalışmalar IgA eksikliğinin klinik belirtilerinin Ortak Değişken İmmün Yetmezliğe (CVID) benzediğini ve benzer HLA lokusları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Her iki hastalığın lenfosit farklılaşmasının terminal evresinde bozukluk söz konusudur (348). Daha önce selektif IgA eksikliği nedeniyle takip edilen hastalarda ilerleyen yaşlarda CVID gelişmektedir (348). Sık enfeksiyon geçiren hastalarda sadece Ig düzeylerine bakılması yeterli olmamaktadır. Bunun için diğer tarama testleri mutlaka yapılmalıdır. Bizim serimizde 3 CVID'li hastanın sadece IgA eksikliği vardı. IgA eksikliği olan bir hastanın kardeşinde ise CVID tespit edildi. Bu bulgular IgA eksikliği ile CVID arasındaki ilişkinin kesinliğini ifade etmez, ancak uzun süreli takipte dikkatli olmamız gerektiğini düşündürmektedir.

CVID, farklı klinik prezentasyon ve immunolojik bozuklukların çeşitliliği ile kompleks bir immunolojik hastalıktır. CVID'in insidansı 1/25000-66000 arasında değişmektedir (72). Ülkemiz kayıtlarının çok iyi olmaması nedeniyle sıklık bilinmemektedir. Hastanemiz genel polikliğine başvuran beş yıllık hasta sayısına göre CVID yaklaşık olarak 1/6600 oranında saptanmıştır. Bu oran toplumdaki sıklığı yansıtmasa da tekrarlayan enfeksiyonları olan çocuklardaki hastalık sıklığı hakkında bilgi vermektedir.

Yaklaşık 30 ay takip edilen CVID'li hastaların klinik ve immunolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Bizim hastalarımızda ortalama tanı yaşı  $161,7 \pm 130,5$  ay idi ve semptomlar başladıktan ortalama 4,5 yıl sonra tanı konulmuştu. İngiltere'de yapılan çalışmada CVID'de tanıdaki ortalama gecikme süresi, çocuklarda 2,5 ve erişkinlerde 5,5 yıl olarak saptanmıştır. Cunningham-Rundles'in 1989'da ve 1999'da yapılan çalışmalarında da bu süre benzer olarak ortalama 4 ile 6 yıl olarak bildirilmiştir (70,74,349). Bizim hastalarımızda teşhisdeki gecikme, Cunningham'ın çalışması ile benzerdi. İki hastamıza, CVID tanısıyla takip ettiğimiz kardeşi olması nedeniyle tanı erken konuldu. Olgularımızda özellikle akraba evliliğinin yüksek oranda (%73,3) olması dikkat çekiciydi. Ülkemizde, özellikle CVID hakkında, klinisyenlerin bilgisinin artması ve aile öyküsüne dikkatli yaklaşım tanıdaki gecikmeyi azaltacaktır.

Değişken immun yetmezlikli hastalar, kapsüllü bakterilerle tekrarlayan enfeksiyonlara yatkındır. Özellikle solunum yolu enfeksiyonları, kronik akciğer hastalığı ve bronşiektazi gelişimi için en önemli nedendir (350-352). Düzenli IVIG replasmanının yanısıra antibiotik tedavisi, bronkodilatatörler, lokal antiinflamatuvar ajanlar ve fizyoterapinin akciğer hasarının ilerlemesini önlemede rol oynadığı bildirilmiştir (352). Cunningham'ın 248 hastalık serisinde hastaların 10'unda (%4,0), Aghamohammadi'nin 65 hastalık serisinde hastaların 16'sında (%24,6) bronşiektazi saptanmıştır (70,353). Bizim hastalarımızın altısında (%40) bronşiektazi gelişmişti ve bunların dördünde tanı almadan önce lobektomi yapıldığı öğrenildi. Onbir olgunun akciğer tomografisinde atelektazi, fibrotik değişiklikler, peribronşial kalınlaşma veya buzlu cam görünümü de vardı. Bizim hastalarımızda bronşiektazi, diğer iki çalışmaya göre çok yüksek oranda bulundu. Hastalarımızın %46,6'sında tanının 10 yaşın altında olmasına rağmen, yüksek oranda kronik akciğer hastalığının bulunması, akciğer hasarının geçirilen enfeksiyonlar nedeniyle erken dönemde geliştiğinin göstergesidir. Bu durum erken teşhis ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır.

CVID'li hastalarımızın klinik tablosu daha önceki geniş çaplı hasta çalışmalarının sonuçlarına benzer şekildeydi (70,74,354,355). Hastalarımızda en önemli başvuru semptomları hastaneye yatışı gerektiren tekrarlayan pnömoniydi. Yine sıklıkla tekrarlayan otit, sinüzit, bronşit ve üst solunum yolu enfeksiyonları ve gastroenterit de mevcuttu. Sekiz hastaya astım tanısıyla düzenli inhale steroid tedavisi başlandı. Destek tedaviler ve düzenli IVIG replasmanı ile semptomları kısmen kontrol altına alındı. Akciğer hasarı oluştuktan sonra başlanan tedavilerin yetersiz kalması, erken tanının önemini göstermektedir.

CVID hipogammaglobulinemi ile karakterizedir. CVID'de temel fenotipik defekt B hücre farklılaşmasında yetmezlik ve azalmış Ig sekresyonu olmakla birlikte hastaların %50'sinden fazlasında hücrel immun sistemde bozukluk saptanmıştır (93,350). Herpes zoster, mikobakteri, mantar veya pnömosistis karini'nin neden olduğu fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiştir (356). Bir hastada CMV enfeksiyonu, bir hastada HPV enfeksiyonu ve bir hastada pnömosistis carini pnömonisini düşündüren pnömoni atağı tespit edildi. Dört (%26,7) hastamız tüberküloz tanısı aldı (Olgu 1, 6, 9, 10). Bu bulgular CVID'li hastaların hücre içi patojenlerle enfekte olma oranının yüksek (%46,7) olduğunun işaretidir.

CVID'li hastaların %60'ında IVIG başlanmadan önce ishal atakları bildirilmiştir. Bir çalışmada 65 hastanın 50'sinde (%76,9) tekrarlayan ishal vardı (350). Rekürren veya persistan ishal ve/veya malabsorbsiyon, enfeksiyon, inflamatuvar barsak hastalığı ve Çoliak hastalığına vs. bağlı olabilmektedir. Beş hastamızın (%33,3) başvuru anında tekrarlayan ishalleri vardı. IVIG replasmanından sonra tekrarlayan ishal atakları görülmedi.

Bu hastalıkta otoimmün hastalıklara ve kansere yatkınlık bildirilmiştir (3,9). Hastalarımızda otoimmün hastalık saptanmadı. Bir hastada ise anjiolenfoblastik lenfoma tespit edildi. Hastaların %30'unda splenomegali ve lenfadenopati gösterilmiştir (350). Üç hastamızda (%20) splenomegali mevcuttu.

Cunningham- Rundles ve ark.'nın çalışmasında 13 yıllık periyotta %22 (74) ve başka bir çalışmada 7 yıllık periyotta %23-27 (70) oranında mortalite bildirilmektedir. Bizim hastalarımız ortalama 27 ay takip edilmiş olup mortalite oranımız düşük bulunmuştur (%6,6).

Bu çalışmadan çıkarılabilecek sonuç, CVID'in tanısının geç ve organ hasarı geliştikten sonra gerçekleşmesidir. Bu nedenle tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonu olan, 2 yaş üstü tüm hastalarda hipogamaglobulinemi varsa CVID düşünülmelidir. Erken tanı ve yeterli replasman tedavisi (IVIG) CVID'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır.

IgG subgrup eksiklikleri içinde en sık IgG2 görülmesine rağmen bizim olgularımızda IgG3 daha yüksek oranda saptanmıştır. Bir hastada bronşiektazi ve yedi hastada kronik akciğer bulguları mevcuttu. Hastalarımızın 15'inde (%45,4) IgG düzeyleri normaldi. Tekrarlayan enfeksiyonları olan ve immünglobulin seviyeleri normal olan hastalarda mutlaka subgruplar çalışılmalıdır.

Ağır kombine immün yetmezlik (SCID), çeşitli genetik bozukluklar sonucunda T ve B lenfosit gelişiminin ve/veya fonksiyonlarının ileri derecede bozukluğu ile karakterize, tedavi edilmediği zaman genellikle fatal seyreden heterojen bir hastalık grubudur (171-173). Genel olarak kombine immün yetersizlikler 50.000 ile 100.000 canlı doğumda 1 gözlenmektedir (165,166). Konya ilinde yıllık ortalama 40000 canlı doğum olmaktadır. SCID tanısı konulan 25 hastanın 21'i Konya ilinden müracaat etmiştir. Buna göre Konya ilinde yaklaşık 1/10000 oranında SCID'li bebek doğduğunu söyleyebiliriz. Fakat göz önünde bulundurmamız gereken bir nokta daha vardır. Merkezimiz Konyada tek İmmunoloji merkezi olup ancak SSK ve devlet hastanesi olmak üzere iki büyük yataklı sağlık kuruluşu daha mevcuttur. Bu sağlık kuruluşlarına başvurup merkezimize sevk edilemeyen ve tanı alamadan ölen SCID'li bebek olduğu göz önüne alınırsa Konya ilinde SCID'li bebek doğum oranının çok daha yüksek olduğunu düşünüyoruz.

Ağır kombine immün yetmezlikte X-kromozomuna bağlı ve otozomal resesif genetik geçişler tanımlanmıştır. Bu hastalığın daha çok erkek infantlarda gözleendiği belirtilmektedir. 117 hastayı içeren bir seride (172), hastaların 85'i (%73) erkek ve 32'si (%27) kız, 108 hastalık başka bir seride (171) ise hastaların 89'u (%82) erkek ve 19'u (%18) kız olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 25 hastamızın 10'u (%40) erkek, 15'i (%60) kız idi. Aslında erkeklerde daha sık olmasının nedeni, X'e bağlı geçişli SCID'lerin (%40) diğer tiplere

göre daha sık görülmesidir (176,177). Çalışmamızda kız hastaların oranının diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda saptanmasının, toplumumuzda akraba evliliği oranımızın diğer toplumlara göre fazla olması ve buna bağlı otozomal resesif geçişli SCID'lerin daha sık görülmesi nedeniyledir. Gerçekten SCID'li hastalarımızda akraba evliliği oranı %84'dür.

SCID'li bebeklerde bakteriyel, viral, protozoal ve fungal ajanlarla ağır enfeksiyonlar sık görülmekte ve hastalar, immün rekonstitüsyon yapılmadığı takdirde genellikle hayatın ilk yılı içinde kaybedilmektedir. En sık etkilenen sistemler solunum ve gastrointestinal sistem olup, bir çalışmada en sık saptanan klinik bulguların persistan ishal (%61), akciğer enfeksiyonu (%58) ve oral kandidiazis (%34) olduğu rapor edilmiştir (172). Diğer SCID serilerinde de benzer klinik bulgular bildirilmiştir (171,173,356-358). Bizim hastalarımızda en sık saptanan klinik bulgular persistan ishal (%84), alt solunum yolu enfeksiyonu (%80) ve tedaviye dirençli oral kandidiazisdir (%80). Bunlardan özellikle oral kandidiazis, ailelerin dikkatini çekmesi ve hekimler tarafından kolay saptanması nedeniyle uyarıcı bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Süt çocukluğu döneminde tedaviye dirençli ve tekrarlayan oral kandidiazisi olan çocuklar SCID açısından değerlendirilmelidir.

Heterojen bir hastalık grubu olan SCID'li hastaların yarısından fazlasını (%40-60), T-B+ fenotipindeki hastalar oluşturmakta olup bunların da çoğu X'e bağlı geçen SCID'lerdir (171-173). T-B- SCID'ler ise otozomal resesif geçişli olup, çalışmalarda tüm SCID hastalarının %10-20'sini oluşturduğu belirtilmektedir (171-173). Bizim hasta grubumuzda hastaların %32'sini T-B+ SCID'ler oluşturmaktadır. Bu bulgu diğer serilerden biraz düşük bulunmuştur. T-B- SCID'ler hastalarımızın %20'sini oluşturmakta olup, diğer serilerle uyumlu bulunmuştur. Bu durum otozomal resesif geçişli diğer SCID'lerin bilim dalmızca tanı almış olması ile açıklanabilir.

Hastalarımız anne-baba akrabalığı yönünden değerlendirildiğinde, çoğu 1. dereceden olmak üzere %84'ünde anne-baba akrabalığı mevcuttu. Avrupa ve Amerika'dan bildirilen diğer serilerde o bölgelerde aile içi evlilik oranı çok düşük olduğu için akrabalık ilişkisi üzerinde durulmamıştır (172). Kardeş ölüm öyküsü yönünden bakıldığında ise ailelerin %48'inde çoğu kardeş olmak üzere aile içi çocuk ölüm öyküsü alındı. Çalışmamızda aile hikayesi olan hastalarda ortalama tanı yaşı, olmayanlara göre daha düşük bulunmuş olup; aile hikayesinin tanı yaşında etkili bir faktör olduğu görülmektedir. Bu durum Stephan ve ark. yaptığı çalışmada da bu şekilde bulunmuştur (172). Ailesinde akrabalık olup, infant döneminde enfeksiyonlarla kaybedilmiş kardeş ve/veya kuzen hikayesi olan yenidoğanların SCID açısından değerlendirilmeleri erken tanı açısından önem kazanmaktadır.

Bir çok çalışmada SCID'li hastalarda lenfopeni sıklıkla saptanan bir bulgudur (171-173,356-358). Bizim hastalarımızın %76'sında mutlak lenfosit sayısı normal değerlerden düşük bulunmuştur. Günümüzde 1. basamak sağlık birimlerinde bile kolaylıkla yapılabilen periferik kan sayımı ve yaymasıyla bu durum değerlendirilebilir. Mutlak lenfosit sayısının belirlenmesi kolay ve SCID tanısı için önemli bir ilk basamak laboratuvar yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda T-B- SCID'lerdeki lenfopeninin daha ağır olduğu ve lenfopenili vaka yüzdesinin T-B+ SCID'lerden daha fazla olduğu saptanmıştır. Lenfopeni saptanan tekrarlayan oral kandidiazisli infantlar SCID açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Hipogamaglobulinemi de SCID'li hastalarda sık saptanan bir laboratuvar bulgusudur (171-173). Ancak anneden geçen IgG'ye ve/veya dışarıdan verilen Ig preparatlarına bağlı olarak her hastada düşük bulunmayabilir (171,172).

SCID'li hasta serilerinde yapılan incelemelerde hastalarda en sık saptanan enfeksiyon etkenleri Candida, Pseudomonas, Pneumocystis carinii, gram negatif bakteriler gibi fırsatçı ajanlar olup yapılan bir çalışmada 117 hastanın 33'ünde C. Albicans, 21'inde Pseudomonas, 19'unda gram negatif bakteriler, 19'unda P. carinii, 17'sinde Staphylococcus, 17'sinde E. Coli, 15'inde Streptococcus, 10'unda BCG ve 5'inde CMV enfeksiyonu saptanmıştır (172). Bizim hastalarımızda da benzer ajanlar tespit edilmiş olup, 5 hastada S. aureus, 4 hastada Klebsiella, 4 hastada enterokok, 3 hastada Candida, 3 hastada CMV, 2 hastada Pseudomonas izole edilmiştir. Diğer serilerde sıklıkla rapor edilen P. carinii pnömonisi ise tespit edilememiştir. Stephan ve arkadaşlarının (172) 1993 yılında yaptığı bir çalışmada, başta Fransa olmak üzere, Avrupa'nın çeşitli ülkelerinden toplanan 117 SCID'li hasta retrospektif olarak incelenmiş ve BCG aşısı olan 28 hastanın 10'unda (%35,7) BCG enfeksiyonu gösterilmiştir. Bizim 2 (%8) hastamızda aşı sonrası BCG enfeksiyonu tesbit edildi. Erken yaşta enfeksiyon ile kaybedilmiş ve kesin tanısı olmayan kardeş ölüm öyküsü olan vakalara, hastanın immün yetmezlik sendromlarından biri olmadığı gösterilene kadar kızamık, BCG gibi canlı viral veya bakteriyel aşılardan kaçınılmalı veya ortaya çıkabilecek komplikasyonlar akılda tutulmalıdır.

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılmayan SCID'li hastalar fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle erken dönemde kaybedilirler (171-173,357). Bizim çalışmamızda hastaların 16'sı (%84,2) erken dönemde enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Hastalarımızda ölüm sebepleri incelendiğinde ana ölüm sebebinin sepsis ve solunum yolu enfeksiyonları olduğu görülmektedir. SCID'li hastaların izlemleri sırasında saptanan enfeksiyonlar, (özellikle solunum yolu enfeksiyonları) enfeksiyon ajanları da dikkate alınarak parenteral antibiyotik, antifungal, antiviral ajanlar ve IVIG ile hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.

Ağır kombine immün yetersizlikte anneden plasenta aracılığı ile geçen alloreaktif T lenfositler, GVHD hastalığına benzeyen bir klinik tabloya neden olabilmekte; ciltte döküntü, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, eozinofili ve kan tablosunda ağır bozukluklar oluşmaktadır. İki hastamızın GVHD'na bağlı öldüğü tespit edildi. Son dönemde aslında ağır kombine immün yetersizlik olan bir erkek çocuğun dar repertuarlı maternal T lenfositlerle enfeksiyon sıklığı olmakla beraber Ig üreterek 8 yaşına kadar yaşadığı tanımlanmıştır (165). Benzer olarak bir hastamıza 5 yaşında tanı konuldu. Bu hastalarda irradiye edilmeden verilecek kan ürünleri, alloreaktif T lenfositler nedeni ile fatal GVHD reaksiyonuna neden olabileceği unutulmamalıdır.

Buckley'in yaptığı çalışmada SCID tipinin prognoza etkisinin olmadığı belirtilmiştir (242). Ancak HLA haplo-identik transplantasyon yapılan 116 hastayı kapsayan başka bir seride ise SCID tipinin T hücre engraftmentinde etkili olduğu ve T-B- grupta prognozun daha kötü olduğu belirtilmektedir (356). Bizim hastalarımızın 6'sına HKHT yapılmış olup bunların 3'ü T-B+ SCID, 1'i T-B- SCID, 1'i Zap 70 eksikliği ve 1'i de tip 3 BLS idi. 3 (%50) hasta HKHT sonrası kaybedildi. T-B- SCID'li bir hasta kaybedilmiştir. Diğer 2 olgudan biri T-B+ SCID ve biri de tip 3 BLS'dir. T-B+ SCID'de HKHT başarı oranı %66'dır. Bu da bu hastaların prognozunun hastalık tipine bağlı olduğu konusunda az da olsa fikir vermektedir.

SCID'li hastalara erken tanı konarak enfeksiyonlar başlamadan yapılacak olan KİT çok daha başarılı olacaktır. Hastalarda, HKHT yapılma yaşı küçüldükçe yaşam oranı artmaktadır. Hastaların yaşı ilerledikçe fırsatçı enfeksiyonlara yakalanma olasılığı artmakta, bu da tedavi başarısını direkt olarak etkilemektedir. Bu nedenle hastalara erken tanı konulması ve erken dönemde HKHT uygulanması başarı açısından büyük önem taşımaktadır. Hastaların özellikle periferik sağlık merkezlerinden geç dönemde refere edilmesi, yaşam oranını düşürmektedir.

Bulgular lkemizde SCID'li hastaların tanı almakta geciktiğine işaret etmektedir. Yaşamın ilk yılında periferik kanda 300/mm<sup>3</sup>ün altında lenfosit sayısı ile birlikte çeşitli enfeksiyonlar ve özellikle fırsatçı etkenlerin neden olduğu enfeksiyonları olan hastalar SCID yönünden mutlaka değerlendirilmelidir.

İyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları primer immün yetmezliklerin %1,7'sini oluşturmaktadır. A-T'nin sıklığı 1-3/40.000-100.000 arasında bildirilmektedir (259,260). Hastanemizde genel polikliniklere başvuran hastalara göre görölme oranı 1/1660 idi. Bölgemizde akraba evliliği oranının yüksek olması, A-T hastalığının oranının literatürden daha sık olabileceğini düşündürmektedir.

A-T'li çocuklar tekrarlayan sinüzit ve pnömoni atakları geçirir ve sonucunda kronik akciğer enfeksiyonları ve bronşiektazi gelişebilir. Bazen 10 yıl veya daha uzun süre

enfeksiyon ortaya çıkmayabilir. Hastalarda viral ve bakteriyel enfeksiyonlara eğilim vardır. Fırsatçı mikroorganizmaların etken olması nadirdir (256,257,263). Bir hastamızda (%11,1) tekrarlayan enfeksiyonlar sonucunda bronşiektazi geliştiği saptandı.

Ataksi-telenjiektazi, humoral ve hücrel immünitede değişik derecelerde bozukluklar ile seyreder. Yaş ilerledikçe immünolojik bozukluklarda artış izlenir. En sık izlenen humoral immün yetersizlik serum ve salgısal IgA eksikliği olup %80 oranında görülür. IgE eksikliği de benzer sıklıkta izlenirken daha düşük oranda IgG eksikliği ve özellikle IgG2 eksikliği eşlik eder. A-T'de izlenen Ig değişiklikleri azalmış B hücre sayısı ile ilişkili olmayıp B hücre diferansiyasyonundaki defekte bağlıdır. B hücrelerin IgA ve IgE sentez eden plazma hücrelerine maturasyonunda intrinsek bir defekt veya yardımcı T aktivitesinde azalma sorumlu tutulmaktadır (260,360). 160 A-T olgusunun klinik ve immunolojik özelliklerini değerlendirdiği bir çalışmada, olguların %51,3'ünde IgA eksikliği bildirilmiştir (263). Çalışmamızda A-T'li hastaların 7'sinde (%77,8) IgA eksikliği saptanmış olup, bu oran literatür oranları ile benzerdir.

Alfa-fetoprotein düzeyleri olguların % 95'inden fazlasında yüksek olmasına karşın normal AFP düzeylerine sahip olgular da gösterilmiştir. İki yaş sonrasında ancak güvenilir bir tanı kriteri olmaya başlar ve bazı tümörlerin AFP düzeylerinde artışa neden olabileceği dikkate alınmalıdır (256-258). Hastalarımızın tamamında AFP yüksekliği mevcuttu.

AT'de, normal popülasyona göre artmış malignite oranı iyi bilinmektedir. Bu hastalar bazen ilk defa hekime malignite belirtileri ile başvururlardır. Bu hastaların %15'inde lenfoid maligniteler görülmektedir. Hem T hücreli, hemde B hücreli lösemi ve lenfoma sıklığı genel popülasyona göre artmıştır. T hücreli tümörler hastalığın seyri sırasında herhangi bir yaşta görülürken, B hücreli tümörler daha çok ileri yaşta görülür. Bunun dışında nonlenfatik tümörlerden disgerminom, gastrik karsinom, karaciğer karsinomu, pankreatik tümörler ve solid jinekolojik tümörler hastalığın seyri sırasında % 20 sıklıkta karşımıza çıkmaktadır (361). Bizim bir hastamıza (%11,1) disgerminom tanısı konuldu ve tedavisi başarıyla gerçekleştirildi.

22q11 delesyon sendromu en sık görülen genetik sendromlardan biri olup çalışmalarda 3000-6000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (274). Hastanemizde genel polikliniğe başvuran hastalara göre 1/20000 görülmekte idi. Bu oran hastaların büyük bir kısmının tanı alamadığını düşündürmektedir.

DGS'nun kliniği oldukça değişkendir. Konjenital kalp hastalığı, palatal yetersizlik ve hipokalsemi hastalığın klasik triadıdır. Birçok olguda değişen derecelerde mental retardasyon (MR) mevcuttur. MR nedeni hipokalsemik konvulziyonlara bağlı ağır hipoksi olabilir. Bizim bir hastamız hipokalsemik tetani ile kliniğimize başvurdu. Üç hastamızda MR tespit edildi.

Tobias ve arkadaşlarının (361) yaptığı 67 olguluk çalışmada, DGS'li hastaların klinik özellikleri incelenmiş ve 51 (%76,1) olguda kardiyak malformasyon, 58 (%86,5) olguda dismorfik yüz görünümü, 41 olguda palatal anomali, 43 olguda öğrenme ve gelişme geriliği, 34'ünde timus ve 39'unda paratroid bez anomalisi bulunmuştur. Bale ve arkadaşları (362) yaptığı çalışmada 24 DGS'li hastanın 22'sinde mediastinal timus dokusu bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda 3 (%60) hastamızın kardiyak anomalisi, 3 (%60) hastada dismorfik yüz görünümü vardı. 4 (%80) hastamızda timus anomalisi vardı. Bale ve arkadaşlarının verilerine yakın olmakla birlikte oranlarımızdaki farklılık hasta sayımızın az olması ile açıklanabilir.

Junker ve arkadaşlarının (363) yaptığı çalışmada hastaların ortalama CD3+ sayıları 500/mm<sup>3</sup> ve CD4+ sayıları 350 /mm<sup>3</sup> bulunmuştur. Bizim serimizde 3 (%60) hastada CD3, 1 (%20) hastada CD4 düşüklüğü tespit edildi. DGS olgularında IgA eksikliği, hipo/hipergamaglobulinemi bildirilmiştir (272). 2 (%40) hastamızda IgA eksikliği saptandı.

22q11 delesyon sendrom tanısı alan olguların multidisipliner yaklaşımla izlem ve tedavisi gerekmektedir. Tedavi, saptanan immün yetmezliğin derecesine bağlıdır. Yaşca küçük ve T hücre sayıları düşük olan olgular yakından izlenmeli, fırsatçı enfeksiyon riski nedeniyle pneumocystis carinii'ye yönelik profilaksi (trimetoprim-sulfometaksazol) almalı, canlı aşılardan kaçınılmalıdır.

Chediak Higashi sendromu (CHS), tekrarlayan enfeksiyonlar, ilerleyici nörolojik fonksiyon bozukluğu, azalmış pigmentasyon ile karakterize, nadir görülen ve genellikle ilk 10 yaşta ölümle sonuçlanan bir immün yetmezlik hastalığıdır. Otozomal resesif kalıtılan hastalık, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, parsiyel (okülökutanöz) albinizm, hepatosplenomegali ve nistagmus, hipotoni gibi nörolojik bulgularla seyredebilir. Ateş, yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali, pansitopeni ile karakterize akselere faz, olguların %85'inde görülür (279,280). Bazı olgularda EBV-VCA (viral kapsid antijen) ve EBNA (nükleer antijen) titrelerinin yüksek saptanması akselere fazın EBV enfeksiyonu ile ilgisinin tartışılmasına yol açmıştır (364,365). Chediak Higashi sendromlu 2 hastamızda CMV ve EBV enfeksiyonu ile akselere fazda kayıp söz konusu olmuştur.

Griscelli sendromlu hastaların deri ve saç rengindeki açıklık doğumdan itibaren vardır. Klinik başlangıç 4 ay ile 4 yaş arasındadır (289). Olgularımızda doğumdan itibaren klinik bulguların var olması erken tanı konmasına (ortalama 13 ay) yardımcı olmuştur. Klinik patognomonik özellikleri yanısıra, bir çok hastada kontrol edilemeyen T lenfosit ve makrofaj aktivasyon sendromu (hemofagositik sendrom olarak da bilinir) da gelişir ve kemik iliği transplantasyonu yapılmadığı takdirde en geç ilk beş yaşta ölümle sonuçlanır.

Bazı Griscelli hastalıklı olgular ise erken dönemde belirgin immun anormalliklere sahip olmaksızın şiddetli nörolojik bulgularla gelirler (366). Nörolojik bulgular değişkendir. Bir ailenin dört üyesinde rekürren enfeksiyonlar olmaksızın hafif kognitif gecikmeden konvülfif bozukluğa dek farklı görünümde bulgular saptanmıştır (367). Yine bazı hastalarda enfeksiyonlar, ateş ve hepatosplenomegaliye ek olarak sadece hipotoni ve motor retardasyon gözlenirken, başlangıçta hemofagositik sendrom benzeri bulgularla gelip, klinik izleminde panserebellar sendrom gelişen bir olgu da bildirilmiştir (290). Bizim bir olgumuzda akselere faz gelişmeden akut demyelinize ensefalomyelit gelişti ve hasta kaybedildi.

Kronik granüloamatöz hastalığının sıklığının 125.000 canlı doğumda bir olduğu bildirilmektedir. Hastanemize başvuran hasta sayısına göre 1/75000 oranında saptanmıştır. Kalıtım 2/3 vakada X'e bağlı geri kalanların büyük çoğunluğunda ise otozomal resesiftir. İki hastamız da erkek olup kuzenlerdi. Akciğer, cilt, lenf nodları ve karaciğer en sık tutulan enfeksiyon bölgeleridir (298). Hastalarımızda tekrarlayan cilt abseleri mevcuttu. Bir hastamızda MRSA ve iki hastamızda aspergillus enfeksiyonu saptandı.

MPO eksikliği olan hastaların çoğu asemptomatik olmasına rağmen bizim hastamızda tekrarlayan enfeksiyonlar mevcuttu. Klinik izleminde yüzeysel mantar enfeksiyonu ve tüberküloz enfeksiyonu gelişti.

Kompleman eksikliği en az görülen immün yetmezlik olup, geç yaşta tanı alan bir hastamız vardı. Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle tanı almadan önce lobektomi geçirme öyküsü mevcuttu. Bu hastamızda literatürde olmayan selektif IgA eksikliği ile birliktelik vardı. Özellikle tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon geçiren hastalarda komplikasyon gelişebileceği unutulmamalı ve Ig seviyeleri normal olsa bile kompleman sistem eksikliği de düşünülerek tarama yapılmalıdır.

Down sendromu, yaygın bir durum olmasına rağmen her hastada immün yetmezlik görülmeyebilir. Değişik şekillerde immünolojik defektler görülebilir. Geç çocukluk ve adölesan dönemde artmış IgG ve azalmış IgM düzeylerine rastlanır. Hastalarımızın 8'inde (%80) hipogamaglobulinemi, tespit edilmiş olup hepsinde izohemaglutininin titreleri düşüktü. 4 (%40) hastada CD4/CD8 oranı ters dönmüştü. Down sendromlu hastaların takiplerinde immünolojik anormallik ile birlikte tekrarlayan enfeksiyonlar saptanırsa, hastalara IVIG tedavisi uygulanmalıdır. Bizde hastalarımızdan 7'sine (%70) IVIG tedavisi başladık.

Hiper IgE sendromunun hastanemize başvuran hastalar arasında görülme sıklığı 1/37500 idi. Cinsiyet farkı bildirilmemesine rağmen bizim hastalarımızın 3'ü kız, 1'i erkekti. Hastaların çoğu karşımıza sporadik olarak çıkarken, kalıtsal olarak otozomal dominant ve resessif iki klinik tipi tanımlanmıştır (31). Grimbacher ve arkadaşları da 1999'da 30 olguda

genetik geçiş, fizik muayene, diş gelişimi ve antropometrik ölçülerini alarak hastalığın diğer sistem tutulumlarını incelemişlerdir (305). Hastalığın somatik pek çok sistemin hastalığı olduğu belirlenerek olguların immünolojik olmayan, iskelet, bağ dokusu ve diş gelişimi özellikleri saptanmıştır. Grimbacher ve arkadaşları 2004 yılında yayınladıkları bir araştırmada otozomal resesif hiper IgE sendromunun farklı niteliklerinin belirlemişlerdir (305).

Genelde 2000 IU/ml zeri IgE olmasına rağmen infantlarda 2000'ın altında olabilir (310).  (%75) hastamızda da IgE düzeyi <2000 IU/ml idi. Bir hastamızda 10500 IU/ml ölçüldü. Hastaların %93'ünde periferik eozinofili de bildirilmiştir (305). Periferik eozinofili ise 2 (%50) hastamızda tespit edildi.

Süt ocukluğunun erken dönemlerinden (1 günlük) itibaren başlayan yineleyen fronkül, otit, sinüzit ve pnömatosel gelişen yineleyen stafilokokkal pnömoniler hastalığın genellikle ilk klinik belirtileridir. Hastalarımızın hepsinde tekrarlayan cilt abseleri tespit edilmiş olup bir hastada akciğer dokusunda pnömatosel tespit edildi.

HIES kesin tedavi seçeneği olmadığından şüphe edilen hastalarda antistafilokokkal antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Pnömatosel, abse gibi komplikasyonlar geliştiğinde ise mutlaka cerrahi konsultasyon istenmelidir. Tekrarlayan enfeksiyonların şiddetine göre gerekirse IVIG tedavisi düşünülebilir (368). İki (%50) hastamıza IVIG tedavisi başlandı.

## SONUÇLAR

Beş yıllık dönem süresince Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları genel polikliniklerine başvuran hastaların yaklaşık 1/100'ünü ve Çocuk İmmünoloji ve Alerji polikliniğinde takipli 4100 hastanın yaklaşık %25'ini primer immün yetmezlikli hastalar oluşturmaktadır.

Benzer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da antikor eksikliği en sık görülen primer immün yetmezlik grubu idi. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezliklerin %92,8 oranında görülmesi, yapılan diğer çalışmalara göre yüksek bulundu. Bu durum, çalışmanın tek merkezli bir çalışma olması ve bölgemizde akraba evliliğinin sık görülmesi nedeniyle otozomal resesif geçiş gösteren hastalıkların daha sık görülmesiyle açıklanabilir.

Hastaların polikliniğe başvurma şikayetleri genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar idi. Hastalarda tekrarlayan ÜSYE %54,4, tekrarlayan ASYE %47,4, sinüzit %38,9, tekrarlayan otitis media %25,3, astım bulguları %15,9 oranında saptandı. ÜSYE, ASYE ve sinüzit diğer eşlik eden semptomlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

Akraba evlilikleri otozomal resesif ve multifaktöryel hastalıkların riskini arttırmaktadır. Ülkemiz için de bu durum halen sorun teşkil etmektedir. Hastalarımızın ebeveynleri arasında akraba evliliğinin yüksek oranda yapıldığı bulunmuştur (%37,5). Bizim çalışmamızda SCID, fagositer işlev bozuklukları, CVID'de akraba evliliği oranı diğer immün yetmezliklere göre daha yüksek oranda saptandı. Bu yüzden ailede çocuk ölüm öyküsü ve immün yetmezlik şüphesi olan hastaların yakınların immunolojik açıdan taranması önemlidir.

Hastalarımızdan 401'ine (%38,0) astım tanısı konuldu. 149 (%14,1) hastada alerjik rinokonjunktivit ve dermatit bulguları nedeniyle antihistaminik ve/veya lokal tedavi başlandı. Hastalarımızın 423'ünde spesifik IgE düzeylerinde yükseklik ve/veya deri prick testi ile alerji tespit edildi. Primer immün yetmezlikli hastalarda alerjik hastalıkların sıklığının yüksek olduğu hatırlanmalıdır.

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hastalarda komplikasyonlar gelişebileceğinden erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Primer immün yetmezlikli hastalarımızın 63'ünde (%6,0) kronik akciğer bulguları tespit ettik. Pediatri hekimleri tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları geçiren hastalarda immün yetmezlik tarama panellerinin yanında, görüntüleme yöntemlerini de unutmamalıdır.

Antikor eksiklikleri içinde en sık görülen THI, uzun zamandan beri tanınmış olmasına rağmen bu hastaların uzun süreli sonuçları hakkında yeterince bilgi yoktur. Bizim serimizde ise hastalar 3-52 ay (ortalama 14 ay) takip edildi. 25 (%21,5) hastada immünglobülin

seviyeleri yaşla uyumlu normal seviyelere ortalama 12 ay sonra ulaştı (aralık 5-31 ay). 91 (%78,5) hastanın takiplere rağmen Ig seviyelerinde düşüklük devam ediyordu. Hastalarımızın dosya kayıtlarına göre yaptığımız bu çalışmada bir yıllık izlem ile THI hastalarının %21,5'inin düzeldiğini gördük. Bu düşük oran takip sürelerimizin kısalığı ile açıklanabilir. THI'nın insidansını, patogenezi, klinik gidişini ve uzun dönem etkilerini görmek için uzun süreli prospektif çalışmalara gerek olduğu kanısındayız.

Farklı klinik prezentasyon ve immunolojik bozuklukların çeşitliliği ile kompleks bir immunolojik bozukluk olan CVID'li 15 hastamız vardı. Bizim hastalarımızda teşhisdeki gecikme benzer çalışmalar ile uyumluydu. Bronşiektazi, diğer iki çalışmaya göre daha yüksek bulundu. Hastalarımızın %46,6'sında tanının 10 yaşın altında olmasına rağmen, yüksek oranda kronik akciğer hastalığının bulunması, akciğer hasarının erken dönemde gelişebileceğini göstermektedir. Farklı organ sistemlerinde tekrarlayan infeksiyonları olan hastalarda hipogammaglobulinemi varsa CVID açısından değerlendirilmelidir. Erken tedavi, kronik akciğer hastalığı gibi komplikasyonları önlemek ve morbiditeyi azaltmak için önemlidir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, Konya ilinde yaklaşık 1/10000 oranında SCID'li bebek doğduğu söylenebilir. Bu oran tam olarak insidansı göstermese de hastalık sıklığı açısından bize fikir vermektedir. Hastalarda sıklıkla saptanan oral kandidiazis, ailelerin dikkatini çekmesi ve hekimler tarafından kolay saptanması nedeniyle uyarıcı bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Süt çocukluğu döneminde tedaviye dirençli ve tekrarlayan oral kandidiazisi olan çocuklar SCID açısından değerlendirilmelidir.

Bu çalışmanın sonuçları dikkate alındığında büyük bir kısmı otozomal resessif geçiş gösteren primer immün yetmezliklerin, Konya bölgesinde beklenenden sık görüldüğü, hekimlerin bu konuda bilgilerinin artırılması ve komplikasyonlar nedeniyle erken tanı ve tedavinin öneminin vurgulanması gerektiği kanaatindeyiz.

## ÖZET

**Yorulmaz A, Primer immün yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Konya, 2007.**

Primer immün yetmezlikler, primer ya da doğumsal immün yetmezlik bozuklukları sonucunda gelişen kronik ve/veya yineleyen bakteriyel, viral, fungal ve protozoal enfeksiyonlarla seyreden hastalıklar grubudur. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İmmünoloji ve Allerji bilim dalında takip edilen 1054 hastanın klinik, laboratuvar ve demografik özellikleri değerlendirildi. Hastalarımızın 647'si (%61,4) erkek, 407'si (%38,6) kız idi. Hastaların tanı yaşı ortalama 55,5 ay olup, 2 ay ile 552 ay arasında değişiyordu. Hastalarımızdan 2 olgu hariç diğerleri pediatrik yaş grubundaydı. Hastalarımızın %92,8'ini (n:978) antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler oluşturmaktaydı. Diğerleri arasında ağır kombine immün yetersizlikler %2,4 (n:25), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları %1,7 (n:18), immün sistemin regülasyon bozuklukları %0,9 (n:9), fagositik sistem bozuklukları %0,4 (n:4), kompleman eksiklikleri %0,1 (n:1), doğal immün sistemde eksiklikle seyreden hastalıklar %1,4 (n:15) ve diğer immün yetersizlikler %0,4 (n:4) oranındaydı. Hastaların başvuru anında saptanan klinik bulgular; tekrarlayan ÜSYE %54,4, ASYE %47,4, sinüzit %38,9, otitis media %25,3, astım bulguları %15,9, alerji deri bulguları %15,0, gastroenterit %9,2, moniliazis %5,6, İYE %4,0, sepsis %1,7, menenjit %1,1, tekrarlayan cilt enfeksiyonu %0,9 oranında saptandı. ÜSYE, ASYE ve sinüzit diğer eşlik eden semptomlara göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,05). Hastalarımızın ebeveynleri arasında %37,5 oranında akraba evliliği olduğu saptandı. Akraba evliliği oranı, SCID'de %84, fagositer işlev bozukluğunda %75, CVID'de %73,3 oranında tespit edildi. SCID, diğer iyi tanımlanmış immün yetersizlikler ve immün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklarda 1. derece akraba evliliği, diğer PİY'lere göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05). Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle 379 (%36) hastaya trimetoprim-kotrimaksazol profilaksisi başlandı. 63 (%6,0) hastada bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya HRCT ile kronik akciğer hastalığı tespit edildi. Hastalarımızdan 401'ine (%38,0) astım tanısı konuldu. Sonuç olarak tekrarlayan enfeksiyonları olan ve antibiyotik tedavisine dirençli hastalarda mutlaka primer immün yetersizlik düşünülmelidir. Komplikasyonların azaltılabilmesi için erken tanı ve tedavinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Primer immün yetmezlik, sık enfeksiyon, akrabalık

## SUMMARY

**Yorulmaz A, Retrospective evaluation of the patients who are followed with the diagnosis of primary immunodeficiency, Selcuk University, Meram Medical Faculty, Department of Pediatrics, Konya, 2007.**

Primary immunodeficiencies (PID) are a group of disorders characterized with chronic or recurrent viral, fungal or bacterial infections developing due to primary or congenital immune defects. A total of 1054 patients who are followed by the Department of Pediatrics, Division Pediatric of Allergy and Immunology, were evaluated according to their clinical, laboratory and demographic features. 647 (61.4%) of the patients were boys and 407 (38.6%) were girls. The average age at diagnosis was 55.5 months and differed between 2 and 552 months. Except 2 patients all of them were in the pediatric age group. 92.8% of patients (n:978) had immunodeficiency due to antibody deficiency. The ratios of the other immunodeficiencies syndromes were severe combined immunodeficiency (SCID) 2.4% (n:25), other well-defined immunodeficiency syndromes 1.7% (n:18), regulation defects of immune system 0.9% (n:9), defects of phagocytic system 0.4% (n:4), complement deficiency 0.1% (n:1), deficiencies of natural immune system 1.4% (n:15) and other immunodeficiencies 0.4% (n:4). The spectrum of symptoms at diagnosis were determined as follows; recurrent upper respiratory system infection in 54.4%, lower respiratory tract infection in 47.4%, sinusitis in 38.9%, acute otitis media in 25.3%, asthma in 15.9%, allergic skin lesions in 15%, gastroenteritis in 9.2%, moniliasis in 5.6%, urinary tract infection in 4.0%, sepsis in 1.7%, meningitis in 1.1% and recurrent skin infection in 0.9%. The ratio of upper and lower respiratory system infections and sinusitis were significantly higher than other symptoms ( $p < 0.05$ ). Parental consanguinity ratio of our patients was 37.5%. The parental consanguinity ratio of patients with SCID, phagocytic system defects and CVID were 84%, 75% and 73.3% respectively. The first degree parental consanguinity was statistically significantly higher in patients with SCID, other well-defined immunodeficiencies and regulation defects of immune system than the other PID's ( $p < 0.05$ ). Because of the recurrent infections prophylactic treatment of trimethoprim-sulphamethoxazole was given to 379 (36%) of the patients. 63 (6%) patients had the diagnosis of chronic lung disease with computed tomography. 401 patients (38.0%) had the diagnosis of asthma. In conclusion, the diagnosis of primary immunodeficiency should be kept in mind when there are patients with recurrent infections and resistant to antibiotherapy. We thought that early diagnosis and treatment is necessary for reducing the complications.

**Key words:** Primary immunodeficiency, recurrent infection, consanguinity.

## TEŞEKKÜR

Tezin her aşamasında titizlikle duran, değerli vakitlerini benimle paylaşan, bana güven ve cesaret veren, engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. İsmail Reisli'ye teşekkür eder sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, yetişmemde emekleri olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sevim Karaarslan olmak üzere, Anabilim Dalımız diğer öğretim üyelerine saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yaptığı ilk değerlendimelerle ve birikimleriyle tezime önemli katkıda bulunan Yrd. Doç. Dr. Hasibe Artaç'a

İstatistik çalışmalarında bana yardımcı olan, verdiği destekle yanımda olduğunu hissettiren değerli arkadaşım Dr. Ercan Kurtipek'e

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, kliniğimizin değerli uzmanlarına ve asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve sekreterlerine,

Uzmanlık eğitimimin başından tezimin son aşamasına kadar sabırla, sevgiyle bana destek olan biricik eşim başta olmak üzere anneme ve babama, varlıklarıyla hayatımı dolduran kızlarım Zülal, Elif ve Rümeyssa'ya ayrı ayrı teşekkür ederim.

## KAYNAKLAR

1. Cunningham-Rundles C. Immunologic disorders in infants & children. In: Stiehm ER OH, Winkelstein JA, ed. Common variable immunodeficiency. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004:373-80.
2. Bonilla FA, Geha RS. 12. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2 Suppl): S571-81.
3. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999;118(Suppl 1):1-28.
4. Shyur SD, Hill HR. recent advances in the genetics of primary immunodeficiency syndromes. *J Pediatr* 1996; 129:8-24.
5. Conley ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: general consideration. In: Stiehm ER, editor. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996:201-252.
6. Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997;278:1835-1841.
7. Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: an experimental model for molecular medicine. *Lancet* 2001;357:1863-1869.
8. Tangsinmankong N, Bahna SL and Good RA: Immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:362-370.
9. Chapel H, Geha R, Rosen F. IUIS PID (Primary Immunodeficiencies) Classification committee. Primary Immunodeficiency diseases; An update. *Clin Exp Immunol* 2003;132:9-15.
10. Francisco A, et al. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:435-41.
11. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein J. Immunodeficiency Disorders; General Consideration. In: Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein J, eds. *Immunologic Disorders in infant and children*. 5th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders Company; 2004.p.652-84.
12. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000;20:477-485.
13. Javier FC 3rd, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:25-30.
14. Zelasko M, Carneiro-Sampio M, Cornejo de Luigi M, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: first report from eight countries participating in the LAGID. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol* 1998;18:161-166.
15. Gitlin D, Janeway CA: Agammaglobulinemia: Congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol* 1:318,1956.
16. Kohler PF, Farr RS: Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: Evidence for an active placental IgG transport. *Nature* 210:1070,1966.
17. Einhorn MS, Granoff DM, Nahm MH, et al: Concentrations of antibodies in paired maternal and infant sera: Relationships to IgG subclass. *J Pediatr* 111:783,1987.
18. McNabb T, Koh TY, Dorrington KJ, et al: Structure and function of immunoglobulin domains. V. Binding of immunoglobulin G and fragments to placental membrane preparations. *J Immunol* 117:882,1976.
19. Van de Winkel JGJ, Anderson CL: Biology of human immunoglobulin G Fc receptors. *J Leukoc Biol* 49:511,1991.

20. Hobbs JR, Davis JA: Serum G-globulin levels and gestational age in premature babies. *Lancet* 1:77,1967.
21. Shapiro R, Beatty DW, Woods DL, et al: Serum complement and immunoglobulin values in small-for-gestational-age infants. *J Pediatr* 99:139,1981.
22. Ballow M, Cates KL, Rowe JC, et al: Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: Concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infection. *Pediatr Res* 20:899,1986.
23. Ochs HD, Wedgewood RJ: IgG subclass deficiencies. *Annu Rev Med* 38:325,1987.
24. Alford CA, Stagno S, Reynolds DW: Diagnosis of chronic perinatal infections. *Am J Dis Child* 129:455,1975.
25. Wilson CB, Lewis DB, Penix LA: The physiologic immunodeficiency of immaturity. In Stiehm ER(ed): *Immunologic Disorders in Infants and Children*. Philadelphia, WB Saunders, 1996,p:253.
26. World Health Organization: Primary immunodeficiency diseases: Report of a WHO scientific group. *Immunodeficiency Rev* 3:195,1992.
27. McGeady SJ: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Need to reconsider name and definition. *J Pediatr* 110:47,1987.
28. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, et al: The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr* 1998;133:144-146.
29. Dressler F, Peter HH, Muller W, et al: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Five new cases, review of the literature and redefinition. *Acta Paediatr Scand* 78:767,1989.
30. Tiller TL, Buckley RH: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. *J Pediatr* 92:347,1978.
31. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, et al: Features of hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child* 70:183,1994.
32. Siegel RL, Issekutz T, Schwaber J, et al: Deficiency of T helper cells in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *N Engl J Med* 305:1307,1981.
33. Kowalczyk D, Mytar B, Zembala M: Cytokine production in transient hypogammaglobulinemia and isolated IgA deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 100:556,1997.
34. Rieger CHL, Nelson LA, Peri BA, et al: Transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Pediatr* 91:601,1977.
35. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, et al: The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 361:226,1993.
36. Buckley RH: Immunodeficiency diseases. *JAMA* 268:2797,1992.
37. Iseki M, Heiner DC: Immunodeficiency disorders. *Pediatr Rev* 14:226,1993.
38. Rosen FS, Janeway CA: The gammaglobulins: III. The antibody deficiency syndromes. *N Engl J Med* 275:769,1966.
39. Cano F, Mayo DR, Ballow M: Absent specific viral antibodies in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Allergy Clin Immunol* 85:510,1990.
40. Rohrer J, Minegishi Y, Richter D, Eguiguren J, Conley ME. Unusual mutations in Btk: an insertion, a duplication, an inversion, and four large deletions. *Clin Immunol* 1999;90(1):28-37.

41. Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA. Antibody deficiency. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, (eds). Immunologic Disorders in Infants and Children. 5th edition: Philadelphia. Elsevier Saunders;2004.p.357-73.
42. Buckley RH. The immunologic system and disorders. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edition. Philadelphia. Saunders; 2004. p.681-700.
43. Simonte SJ, Rundles CC. Update on primary immunodeficiency: defects of lymphocytes. Clinical Immunology 2003;109:109-18.
44. Schroeder HW. Primary antibody deficiency. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Shroeder HW, (eds). Clinical Immunology. Principles and Practice. Second edition. New York: Mosby; 2001:p.34. 11-34.15.
45. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-Linked agammaglobulinemia. J Pediatr 2002; 141:566-71.
46. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Clinical Immunology 1999;93:190-97.
47. Conley ME. Early defects in B cell development. Current opinion in Allergy Clinical Immunology 2002;2:517-22.
48. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: Anti-body deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:581-91.
49. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol 1999;93(3):190-7.
50. Conley ME, Rohrer J, Rapalus L, et al. Defects in early B-cell development: comparing the consequences of abnormalities in pre-BCR signaling in the human and the mouse. Immunol Rev 2000;178:75-90.
51. Bachmann R. Studies on the serum gamma-A-globulin level. 3. The frequency of A-gamma-A-globulinemia. Scand J Clin Lab Invest 1965;17(4):316-20.
52. Oxelius VA, Laurell AB, Lindquist B, et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency: importance of IgG2-IgA deficiency. N Engl J Med 1981;304(24):1476-7.
53. Peterson RD, Kelly WD, Good RA. Ataxia-Telangiectasia. Its Association With A Defective Thymus, Immunological-Deficiency Disease, And Malignancy. Lancet 1964;13:1189-93.
54. Proesmans W, Jaeken J, Eeckels R. D-penicillamine-induced IgA deficiency in Wilson's disease. Lancet 1976;2(7989):804-5.
55. Seager J, Jamison DL, Wilson J, Hayward AR, Soothill JF. IgA deficiency, epilepsy, and phenytoin treatment. Lancet 1975;2(7936):632-5.
56. Stewart JM, Go S, Ellis E, Robinson A. Absent IgA and deletions of chromosome 18. J Med Genet 1970;7(1):11-9.
57. Nell PA, Ammann AJ, Hong R, Stiehm ER. Familial selective IgA deficiency. Pediatrics 1972;49(1):71-9.
58. De Laat PCJ, Weemaes CMR, Gonera R et al. Clinical manifestations in selectiye IgA deficiency in childhood. Acta Paediatr Scand 1991;80:798-804.
59. Taylor B, Normal AP, Orgel HA et al. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy. Lancet,1973;111-3.
60. Schaffer FM, Monteiro RC, Volanakis JE, Cooper MD. IgA deficiency. Immunodeficiency Rev 1991;3(1):15-44.

61. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21 (5):303-9.
62. Heneghan MA, Stevens FM, Cryan EM, Warner RH, McCarthy CF. Celiac sprue and immunodeficiency states: a 25-year review. *J Clin Gastroenterol* 1997;25(2):421-5.
63. Strober W, Sneller MC. IgA deficiency. *Ann Allergy* 1991;66(5):363-75.
64. Ammann AJ, Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1971;50(3):223-36.
65. Vyas GN, Perkins HA, Fudenberg HH. Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. *Lancet* 1968;2(7563):312-5.
66. Burks AW, Sampson HA. Anaphylactic reactions after gammaglobulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 1986;314(9):560-4.
67. Iizuka M, Itou H, Sato M et al: Crohn's diseases associated with selective immunoglobulin A deficiency; *J gastroenterol Hepatol*,2001;16:951.
68. Gustafson R, Gardulf A, Granert C, Hansen S, Hammarstrom L. Prophylactic therapy for selective IgA deficiency. *Lancet* 1997;350(9081):865.
69. Janeway CA, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1953;66:200-2.
70. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92(1):34-48.
71. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993;86(1):31-42.
72. Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000;120(2):225-31.
73. Salman N. Değişken immun yetmezlik. *Türkiye Klinikleri- Primer İmmün yetersizlik Hastalıkları Özel Sayısı*. 2005;1:12-14.
74. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analysis of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989;9:22-33.
75. Nijenhuis T, Klasen I, Weemaes CM et al. (2001) Common variable immunodeficiency (CVID) in a family: an autosomal dominant mode of inheritance. *Neth J Med* 59:134-139.
76. Vorechovsky I, Webster ADB, Plebani A, Hammarstrom L (1999) Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *Am J Hum Genet* 64:1096-99.
77. Slyper AH, Pietryga D (1997) Conversion of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency in an adolescent female with 18q deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 156:155-156.
78. Schroeder HW, Jr., Zhu ZB, March RE, et al. Susceptibility locus for IgA deficiency and common variable immunodeficiency in the HLA-DR3, -B8, -A1 haplotypes. *Mol Med* 1998;4(2):72-86.
79. Vorechovsky I, Cullen M, Carrington M, et al. Fine mapping of IGAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *J Immunol* 2000;164(8):4408-16.
80. Bryant A, Calver NC, Toubi E, et al. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and IL-2. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;56(2):239-48.

81. Eisenstein EM, Chua K, Strober W. B cell differentiation defects in common variable immunodeficiency are ameliorated after stimulation with anti-CD40 antibody and IL-10. *J Immunol* 1994;152(12):5957-68.
82. Farrant J, Spickett G, Matamoros N, et al. Study of B and T cell phenotypes in blood from patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Immunodeficiency* 1994;5(2):159-69.
83. Kanegane H, Tsukada S, Iwata T, et al. Detection of Bruton's tyrosine kinase mutations in hypogammaglobulinaemic males registered as common variable immunodeficiency (CVID) in the Japanese Immunodeficiency Registry. *Clin Exp Immunol* 2000;120(3):512-7.
84. Jacquot S, Macon-Lemaitre L, Paris E, et al. B cell co-receptors regulating T cell-dependent antibody production in common variable immunodeficiency: CD27 pathway defects identify subsets of severely immuno-compromised patients. *Int Immunol* 2001;13(7):871-6.
85. Bonhomme D, Hammarstrom L, Webster D, et al. Impaired antibody affinity maturation process characterizes a subset of patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2000;165(8):4725-30.
86. Agematsu K, Futatani T, Hokibara S, et al. Absence of memory B cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2002;103(1):34-42.
87. Brouet JC, Chedeville A, Ferman JP, Royer B. Study of the B cell memory compartment in common variable immunodeficiency. *Eur J Immunol* 2000;30(9):2516-20.
88. Nonoyama S, Farrington M, Ishida H, Howard M, Ochs HD. Activated B cells from patients with common variable immunodeficiency proliferate and synthesize immunoglobulin. *J Clin Invest* 1993;92(3):1282-7.
89. Branda RF, Moore AL, Hong R, McCormack JJ, Zon G, Cunningham-Rundles C. B-cell proliferation and differentiation in common variable immunodeficiency patients produced by an antisense oligomer to the rev gene of HIV-1. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;79(2):115-21.
90. Jolles S, Tyrer M, Johnson M, Webster D. Long term recovery of IgG and IgM production during HIV infection in a patient with common variable immunodeficiency. *J Clin Pathol* 2001;54(9):713-5.
91. Aukrust P, Muller F, Froland SS. Elevated serum levels of IL-4 and IL-6 in patients with common variable immunodeficiency (CVID) are associated with chronic immune activation and low numbers of CD4+ lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;70(3):217-24.
92. Wright JJ, Wagner DK, Blaese RM, Hagengruber C, Waldmann TA, Fleisher TA. Characterization of common variable immunodeficiency: identification of a subset of patients with distinctive immunophenotypic and clinical features. *Blood* 1990;76(10):2046-51.
93. Kondratenko I, Amlot PL, Webster AD, et al. Lack of specific antibody response in common variable immunodeficiency associated with failure in production of antigen-specific memory T cells. *MRC Immunodeficiency Group. Clin Exp Immunol* 1997;108(1):9-13.
94. Serrano D, Becker K, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of the T cell receptor repertoire in patients with common variable immunodeficiency: oligoclonal expansion of CD8(+) T cells. *Clin Immunol* 2000;97(3):248-58.
95. Baumert E, Wolff-Vorbeck G, Schlesier M, Peter HH. Immunophenotypical alterations in a subset of patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 1992;90(1):25-30.
96. Cunningham-Rundles S, Cunningham-Rundles C, Siegal FP, et al. Defective cellular immune response in vitro in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1981;1(1):65-72.
97. Pastorelli G, Roncarolo MG, Touraine JL, et al. Peripheral blood lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency (CVID) produce reduced levels of IL-4, IL-2 and interferon-gamma, but proliferate normally upon activation by mitogens. *Clin Exp Immunol* 1989;78(3):334-40.

98. Sneller MC, Strober W. Abnormalities of lymphokine gene expression in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol* 1990;144(10):3762-9.
99. Zhou Z, Huang R, Danon M, Mayer L, Cunningham-Rundles C. IL-10 production in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;86(3):298-304.
100. Boncristiano M, Majolini MB, D'Elcios MM, et al. Defective recruitment and activation of ZAP-70 in common variable immunodeficiency patients with T cell defects. *Eur J Immunol* 2000;30(9):2632-8.
101. Iglesias J, Matamoros N, Raga S, Ferrer JM, Mila J. CD95 expression and function on lymphocyte subpopulations in common variable immunodeficiency (CVID); related to increased apoptosis. *Clin Exp Immunol* 1999;117(1):138-46.
102. Majolini MB, D'Elcios MM, Boncristiano M, et al. Uncoupling of T-cell antigen receptor and downstream protein tyrosine kinases in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84(1):98-102.
103. Zielen S, Dengler TJ, Bauscher P, Meuer SC. Defective CD2 T cell pathway activation in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 1994;96(2):253-9.
104. Farrington M, Grosmaire LS, Nonoyama S, et al. CD40 ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(3):1099-103.
105. Pozzi N, Gaetaniello L, Martire B, et al. Defective surface expression of attractin on T cells in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2001;123(1):99-104.
106. Zhang JG, Morgan L, Spickett GP. L-selectin in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a comparative study with normal individuals. *Clin Exp Immunol* 1996;104(2):275-9.
107. Saxon A, Keld B, Braun J, Dotson A, Sidell N. Long-term administration of 13-cis retinoic acid in common variable immunodeficiency: circulating interleukin-6 levels, B-cell surface molecule display, and in vitro and in vivo B-cell antibody production. *Immunology* 1993;80(3):477-87.
108. Aukrust P, Aandahl EM, Skalhegg BS, et al. Increased activation of protein kinase A type I contributes to the T cell deficiency in common variable immunodeficiency. *J Immunol* 1999;162(2):1178-85.
109. Cambronero R, Sewell WA, North ME, Webster AD, Farrant J. Up-regulation of IL-12 in monocytes: a fundamental defect in common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2000;164(1):488-94.
110. Mullighan CG, Fanning GC, Chapel HM, Welsh KI. TNF and lymphotoxin-alpha polymorphisms associated with common variable immunodeficiency: role in the pathogenesis of granulomatous disease. *J Immunol* 1997; 159(12):6236-41.
111. Mullighan CG, Marshall SE, Bunce M, Welsh KI. Variation in immunoregulatory genes determines the clinical phenotype of common variable immunodeficiency. *Genes Immun* 1999;1(2):137-48.
112. Grimbacher B, Warnatz K, Peter HH. The immunological synapse for B-cell memory: the role of the ICOS and its ligand for the longevity of humoral immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(6):409-19.
113. Salzer U, Maul-Pavicic A, et al. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2004;113(3):820-40.
114. Ng LG, Sutherland AR, Newton R. B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF-R) is the principal BAFF receptor facilitating BAFF costimulation of circulating T and B cells. *J Immunol* 2004;173(2):807-17.
115. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nature Genet*. 2005;37:820-28.
116. Carter RH, Fearon DT. CD19: lowering the threshold for antigen receptor stimulation of B lymphocytes.

Science 1992;256:105-7.

117. Van Zelm MC, Reisli I, et al. An antibody deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Eng J Med* 2006;354:1901-12.
118. Ruud CE. Disabled receptor signaling and new primary immunodeficiency disorders. *N Eng J Med* 2006;354:1874-77.
119. Kanegane H, Agematsu K, et al. A novel CD19 deficiency in a Japanese patient with hypogammaglobulinemia. XII Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. 4-7 october 2006. Budapest. Abstract Book. P:121.
120. Spickett GP. Current perspectives on common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Allergy* 2001;31(4):536-42.
121. Sneller MC, Strober W, Eisenstein E, Jaffe JS, Cunningham-Rundles C. NIH conference. New insights into common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1993;118(9):720-30.
122. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, et al. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(5):1031-6.
123. Esolen LM, Fasano MB, Flynn J, et al. *Pneumocystis carinii* osteomyelitis in a patient with common variable immunodeficiency. *N Engl J Med* 1992;326(15):999-1001.
124. Sneller MC. Common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci* 2001;321(1):42-8.
125. Franz A, Webster AD, Furr PM, et al. Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36(6):661-8.
126. Bonilla HF, Chenoweth CE, Tully JG, et al. (1997) *Mycoplasma felis* septic arthritis in a patient with hypogammaglobulinemia. *Clin Infect Dis* 24:222-225.
127. Rudge P, Webster AD, Revesz T, Warner T, Espanol T, Cunningham-Rundles C, Hyman N (1996) Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinemia. *Brain* 119:1-15.
128. Washington K, Stenzel TI, Buckley RH, et al. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1240-52.
129. Ament ME, Perera DR, Esther LJ. Sucrase-isomaltase deficiency a frequently misdiagnosed disease. *J Pediatr* 1973;83(5):721-7.
130. Zullo A, Romiti A, Rinaldi V, et al. Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Gut* 1999;45(1):77-81.
131. Zullo A, Romiti A, Rinaldi V, et al. Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Gut* 1999;45(1):77-81.
132. Swaak AJ, Brink HG van der (1996) Common variable immunodeficiency in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 5:242-246. 126.
133. Cunningham-Rundles C (2002) Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev* 16:61-64.
134. Twomey JJ, Jordan PH, Jarrold T (1969) The syndrome of immunoglobulin deficiency and pernicious anemia. *Am J Med* 47:340-350.
135. Mullighan CG, Marshall SE, Welsh KI. Mannose binding lectin polymorphisms are associated with early age of disease onset and autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol* 2000;51(2):111-22.

136. Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996;75(5):251-61.
137. Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1997;127(8 Pt1):613-7.
138. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, Lieberman P. Incidence of cancer in 98 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1987;7(4):294-9.
139. Sander CA, Medeiros LJ, Weiss LM, et al. Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1992;16(12):1170-82.
140. Cunningham-Rundles C, Cooper OL, Duffy TP, et al. Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *Am J Hematol* 2002;69(3):171-8.
141. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *Lancet* 1985;1(8423):263-6.
142. Hanto DW, Frizzera G, Purtilo DT, et al. Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein-Barr virus. *Cancer Res* 1981;41(11 Pt1):4253-61.
143. Eriksson S, Clase L, Moquist-Olsson I. Pernicious anemia as a risk factor in gastric cancer. The extent of the problem. *Ada Med Scand* 1981;210(6):481-4.
144. Bogstedt AK, Nava S, Wadstrom T, Hammarstrom L. Helicobacter pylori infections in IgA deficiency: lack of role for the secretory immune system. *Clin Exp Immunol* 1996;105(2):202-4.
145. Blackburn EK, Callender ST, Dacie JV, et al. Possible association between pernicious anaemia and leukaemia: a prospective study of 1,625 patients with a note on the very high incidence of stomach cancer. *Int J Cancer* 1968;3(1):163-70.
146. Eriksson S, Clase L, Moquist-Olsson I. Pernicious anemia as a risk factor in gastric cancer. The extent of the problem. *Ada Med Scand* 1981;210(6):481-4.
147. Vorechovsky I, Scott D, Haeney MR, Webster DA. Chromosomal radiosensitivity in common variable immune deficiency. *Mutat Res* 1993;290(2):255-64.
148. Espanol T, Catala M, Hernandez M, et al. Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;80(3 Pt 1):333-5.
149. Johnson ML, Keeton LG, Zhu ZB, et al. Age-related changes in serum immunoglobulins in patients with familial IgA deficiency and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 1997;108(3):477-83.
150. Shovlin CL, Simmonds HA, Fairbanks LO, et al. Adult onset immunodeficiency caused by inherited adenosine deaminase deficiency. *J Immunol* 1994;153(5):2331-9.
151. Bayrakçı B. Düzenli aralıklarla immünglobülin tedavisi uygulanan B hücre yetmezliklerinde (XLA, HIM, CVID) tedavi etkinliğinin araştırılması [Uzmanlık tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2000.
152. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987;1(8541):1075-7.
153. McLaughlin JF, Schaller J, Wedgwood RJ. Arthritis and immunodeficiency. *J Pediatr* 1972;81(4):801-3.
154. Rotbart HA, Webster AD. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin Infect Dis* 2001;32(2):228-35.
155. Davies CW, Juniper MC, Gray W, et al. Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. *Thorax* 2000;55(1):88-90.

156. Smith KJ, Skelton H. Common variable immunodeficiency treated with a recombinant human IgG, tumour necrosis factor-alpha receptor fusion protein. *Br J Dermatol* 2001;144(3):597-600.
157. Berkel AI, Tezcan I, Ersoy F, Sanal O. Serum immunoglobulin G subclass values in healthy Turkish children and adults. *Turk J Pediatr* 1994;36(3):197-204.
158. Herrod HG. Management of the patient with IgG subclass deficiency and/or selective antibody deficiency. *Ann Allergy* 1993;70:3-7.
159. Buckley RH. Primary immune deficiency diseases. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, editors. *Middleton's Allergy Principles & Practice*, 6th edition, Philadelphia: Pennsylvania; 2003.p.1015-42.
160. Shackelford PG, Granoff DM, Madassery JV, et al. Clinical and immunologic characteristics of healthy children with subnormal serum concentrations of IgG2. *Pediatr Res* 1990;27(1):16-21.
161. Bernier GM, Gunderman JR, Ruymann FB, Kappa chain deficiency, *Blood* 1972;40:795-805.
162. Thong YH, Maxwell GM. Primary selective deficiency of immunoglobulin M. *Aust N Z J Med* 1978;8:436-438.
163. Revy P, Muto T, Levy Y, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell* 2000;102(5):565-75.
164. Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM). *Immunodef Rev* 1992;3(2):101-21.
165. Fischer A, Notarangelo L. Combined Immunodeficiencies. In: Stiehm RE, Ochs HD, Winkelstein VA (eds). *Immunologic Disorders in Infant & Children*, 2004: 447-480.
166. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol* 2000;122(2):143-9.
167. Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. *Arch Dis Child* 1994;70:260-3.
168. European Society for Immunodeficiencies. Severe Combined Immunodeficiency. *ESID Newsletter* 10,2000:8.
169. Glanzmann E, Riniker P. Esentielle Lymphocytopenie. Ein neues Krankheitsbild aus der Säuglingspathologie. *Ann Pediatr (basel)*,175:132, 1950.
170. Hitzig WH, Willi H. Hereditary lymphoplasmocytic dysgenesis (Alymphocytose mit Agammaglobulinämie). *Schweiz Med Wochenschr*, 91:1625-33,1961.
171. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, Markert LM, Williams LW, Harville TO, Roberts JL, Puck JM. Human severe combined immunodeficiency (SCID): genetic, phenotypic and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr*, 130:378-387,1997.
172. Stephan JL, Vieková V, Le deist F, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr*,123:564-72,1993.
173. Elder M.E T-cell Immunodeficiencies. 'The Pediatric Clinics of North America -Primary Immune Deficiencies: Presentation, Diagnosis and Management' (Ed. Fleisher T.A. ve Ballou M.)da,47:1253-74,2000.
174. Businco L, Di Fazio A, Ziruolo MG, et al. Clinical and immunological findings in four infants with Omenn's syndrome: a form of severe combined immunodeficiency with phenotypically normal T cells, elevated IgE and eosinophilia. *Clin Immunol Immunopathol*, 44:123-133,1987.
175. Omenn GS. Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia. *N Engl J Med*, 273:427-32, 1965.

176. Puck J.M. X-linked severe combined immunodeficiency. 'Primary Immunodeficiency Diseases' (Ed. H.D.Ochs, C.I.E.Smith, J.M.Puck)'de, Oxford University Press, New York-Oxford, 1999,s.99-110.
177. Uribe L, Weinberg K.I. X-linked SCID and other defects of cytokine pathways. *Semin Hematol*, 35:299-309, 1998.
178. Noguchi M, Yi H, Rosenblatt H.M, et al. Interleukin- receptor  $\gamma$  chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell*,73:147-157,1993.
179. Puck J.M, Deschenes S.M, Porter J.C, ve ark. The interleukin-2 receptor gama chain maps to Xq13.1 and is mutated in X-linked severe combined immunodeficiency, SCIDX1. *Hum Mol Genet*, 2:1099-1104,1993.
180. Takeshita T, Asao H, Ohtani K, et al. Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor. *Science*, 257:379-382,1992.
181. Schorle H, Holtschke T, Hunig T, et al. Development and function of T cells in mice rendered interleukin-2 deficient by targeting. *Nature*, 352:621-24,1991.
182. Russel S.M, Keegan AD, Harada N, et al. IL-2 receptor gamma chain: a functional component of the IL-4 receptor. *Science*, 262:1880-83,1993.
183. Kondo M, Takeshita T, Ishii N, et al. Sharing of the IL-2 receptor gamma chain between receptors of IL-2 and IL-4. *Science*, 262:1874-1877.
184. Noguchi M, Nakamura Y, Russel S.M, et al. Interleukin-2 receptor  $\gamma$  chain: a functional component of the IL-7 receptor. *Science*, 262:1877-80,1993.
185. Russel S.M, Johnston J.A, Noguchi M, Kawamura M. Interaction of IL2R $\beta$  and  $\gamma$ c chains with Jak1 and Jak3: implications for XSCID and XCID. *Science*,266:1042-1045,1994.
186. Giri J.G, Ahdieh M, Eisenman J, Shanebeck K ve ark. Utilization of the beta and gamma chains of the IL-2 receptor by the novel cytokine IL-15. *EMBO J*, 13:2822-2830, 1994.
187. Johnston J.A, Kawamura M, Kirken R.A, Chen Y-Q ve ark. Phosphorylation and activation of the Jak-3 Janus kinase in response to interleukin-2. *Nature*, 370:151-153,1994.
188. Miyazaki T, Kawahara A, Fujii H, et al. Functional activation of JAK1 and JAK3 by selective association with IL-2 receptor subunits. *Science*, 266:1045-1047,1994.
189. Puel A, Ziegler S.F, Buckley R.H, ve ark. Defective IL7R expression in T(-)B(+)NK(+) severe combined immunodeficiency. *Nat Genet*, 20:394-97,1998.
190. Pepper AE, Buckley R.H, Smail T.N, Puck J.M. Two CpG mutational hot spots in the IL-2 receptor  $\gamma$  chain gene causing human X-linked severe combined immunodeficiency. *Am J Hum Genet*, 57:564-71,1995.
191. Durandy A, Dumez Y, Griscelli C. Prenatal diagnosis of severe inherited immunodeficiency: a five year experience. 'Progress in Immunodeficiency Research and Therapy' (Ed. Vossen J, Griscelli C.) Elsevier, Amsterdam, vol 2, s.323-27,1986.
192. Macchi P, Villa A, Giliani S, Sacco M.G. ve ark. Mutations of JAK-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID). *Natura*, 377:65-68, 1995.
193. Russel S.M, Tayebi N, Nakajima H, Riedy M.C.ve ark. Mutation of JAK3 in a patient with SCID: Essential role of JAK3 in lymphoid development. *Science*, 270:797-800,1995.
194. Candotti F, Oakes S.A, Johnston J.A, Giliani S. ve ark. Structural and functional basis for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood*, 90:3996-4003,1997.
195. Gurniak C.B. ve Berg L.J. Murine JAK3 is preferentially expressed in hematopoietic tissues and

- lymphocyte precursor cells. *Blood*, 87:3151-63,1996.
196. Gurniak C.B. ve Berg L.J. Murine JAK3 is preferentially expressed in hematopoietic tissues and lymphocyte precursor cells. *Blood*, 87:3151-63,1996.
  197. Schwarz K, Gaus GH, Ludwig L, et al. RAG mutations in human B cell-negative SCID. *Science*, 274:97-99,1996.
  198. Schwarz K, Hameister H, Gessler M, et al. Confirmation of the localization of the human recombination activating gene 1 (RAG) to chromosome 11p13. *Hum Genet*, 93:215-217,1994.
  199. Oettinger MA, Stanger B, Schatz DG, et al. The recombination activating genes, RAG1 and RAG2, are on chromosome. 11p in humans and chromosome 2p in mice. *Immunogenetics*, 35:97-101,1992.
  200. Schwarz K, Notarangelo L.D, Spanopoulou E, et al. Recombination Defects. 'Primary Immunodeficiency Diseases' (Ed. Ochs H.D, Smith C.I.E, Puck J.M.)'de, Oxford University Press, New York-Oxford, 1999,s.155-166.
  201. Gibleti ER, Anderson J.E, Cohen F, et al. Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet*, 2:1067-69,1972.
  202. Hirschhorn R. Immunodeficiency disease due to deficiency of adenosine deaminase. 'Primary Immunodeficiency Diseases' (Ed. Ochs H.D, Smith C.I.E, Puck J.M.)'de, Oxford University Press, New York-Oxford, 1999, s.121-139.
  203. Benveniste P, Cohen A. p53 expression is required for thymocyte apoptosis induced by adenosine deaminase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 92:8373-77,1995.
  204. Kizaki H, Shimada H, Ohsaka F. ve ark. Adenosine, deoxyadenosine, and deoxyguanosine induce DNA cleavage in mouse thymocytes. *J Immunol*, 141:1652-57,1988.
  205. Liu X, Kim C.N, Yang J. ve ark. Inuction of apoptotic program in cell-free extracts: Requirement for dATP and cytochrome c. *Cell*, 86:147-157,1996.
  206. Hershfield M.S. Adenosine deaminase deficiency: clinical expression, molecular basis, and therapy. *Semin Hematol*, 35:291-98,1998.
  207. Hershfield M.S, Kredich N.M. Resistance of an adenosine kinase deficient lymphoblastoid cell line to effects of deoxyadenosine on growth, adenosylhomocysteine hydrolase inactivation, and dATP accumulation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 77:4292-96,1980.
  208. Wolos J.A, Frondorf K.A, Esser RE. Immunospression mediated by an inhibitor of S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase. *J Immunol*, 151:526-34,1993.
  209. Resta R, Hooker S.W, Laurent A.B. ve ark. Insights into thymic purine metabolism and adenosine deaminase deficiency revealed by transgenic mice overexpressing ecto-5'-nucleotidase (CD73). *J Clin Invest*, 99:676-83,1997.
  210. Bollinger M.E, Arredondo-Vega F.X, Santisteban I. ve ark. Hepatic dysfunction as a complication of adenosine deaminase (ADA) deficiency. *N Engl J Med*, 334:1367-71,1996.
  211. Tezcan I, Ersoy F, Çağlar M, Sanal Ö, Kotiloğlu E, Aysun S. A case of adenosine deaminase-negative severe combined immunodeficiency with neurological abnormalities. *Turk J Pediatr*, 37:383-389,1995.
  212. Ozsahin H, Arredondo-Vega F.X, Santisteban I. ve ark. Adenosine deaminase (ADA) deficiency in adults. *Blood*, 89:2849-55,1997.
  213. Shovlin C.L, Hughes J.M.B, Simmonds H.A. ve ark. Adult presentation of adenosine deaminase deficiency. *Lancet*, 341:1471,1993.

214. Markert M.L. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodef Rev*, 3:45-81,1991.
215. De Vaal O.M, Seynhaeve V. Reticular dysgenesis. *Lancet*, 2: 1123-25,1959.
216. Villa A, Santagata S, Bozzi F. ve ark. Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome. *Cell*, 93:885-89,1998.
217. Le Deist F, Fischer A, Durandy A, et al. Deficit immunitaire mixte et grave avec hypereosinophilie. *Arch Fr Pediatr*, 42:11-16,1985.
218. Gomez L, Le Deist F, Blanche S, Cavazzana-Calvo M, Griscelli C, Fischer A. Treatment of Omenn syndrome by bone marrow transplantation. *J Pediatr*, 127:76-81,1995.
219. Pollack M.S, Kirkpatrick D, Kapoor N, Dupont B, O'Reilly R.J. Identification by HLA typing of intrauterine-derived maternal T cells in four patients with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*, 307:662-66,1982.
220. Le Deist F, Raffoux C, Griscelli C, et al. Graft vs graft reaction resulting in the elimination of maternal cells in a SCID patient with maternofetal GVHD after an HLA identical bone marrow transplantation. *J Immunol*, 138:423-27,1987.
221. Anderson K.C, Weinstein H.J. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *N engl J Med*, 323:315-21,1990.
222. Martin J.V, Willoughby P.B, Giusti V, Price G, Cerezo L. The lymph node pathology of Omenn's syndrome. *Am J Surg Pathol*, 19:1082-87,1995.
223. Ochs H.D, David S.D, Michelson E, Lerner K.G, Wedgwood R.J. Combined immunodeficiency and reticuloendotheliosis with eosinophilia. *J Pediatr*, 85:463-65,1974.
224. Brugnoli D, Airo P, Fachetti F, Blanzuoli L, Ugazio A.G, Cattaneo R, Notarangelo L.D. In vitro cell death of activated lymphocytes in Omenn's syndrome. *Eur J Immunol*, 27:2765-73,1997.
225. Chilosi M, Facchetti F, Notarangelo L.D, et al. CD30 cell expression and abnormal soluble CD30 serum accumulation in Omenn's syndrome: evidence for a T helper 2-mediated condition. *Eur J Immunol*, 26:329-34,1996.
226. Schandene L, Ferster A, Mascart-Lemone F, et al. helper type 2-like cells and therapeutic effects of interferon-gamma in combined immunodeficiency with hypereosinophilia (Omenn's syndrome). *Eur J Immunol*, 23:56-60,1993.
227. Barth RF, Vergara G, Khurana S.K, Lowmzn J.T, Beckwith J.B. Rapidly fatal familial histiocytosis associated with eosinophilia and primary immunological deficiency. *Lancet*, ii:503-6,1972.
228. Wirt D.P, Brooks EG, Vaidya S, et al. Novel T-lymphocyte population in combined immunodeficiency with features of graft-versus-host disease. *N Engl J Med*, 321:370-374,1989.
229. Junker AK, Chan KW, Massing B.G. Clinical and immune recovery from Omenn syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatr*, 114:596-600,1988.
230. Bruckmann C, Lindner W, Roos R, et al. Severe pulmonary vascular occlusive disease following bone marrow transplantation in Omenn syndrome. *Eur J pediatr*, 150:242-5,1991.
231. Heyderman RS, Morgan G, Levinsky RJ, et al. Successful bone marrow transplantation and treatment of BCG infection in two patients with severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr*,150:477-80,1991.
232. Loechelt B.J, Shapiro RS, Jyonouchi H, et al. Mismatched bone marrow transplantation for Omenn syndrome: a variant of severe combined immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant*, 16:381-85,1995.
233. Fischer A, Landais P, Friedrich W, et al. Bone marrow transplantation (BMT) in Europa for primary

- immunodeficiencies other than severe combined immunodeficiency: a report from the European Group for BMT and the European Group for immunodeficiency. *Blood*, 83:1149-54,1994.
234. Chan AC, Kadlec T.A, Elder M.E. ve ark. ZAP-70 deficiency in an autosomal recessive form of severe combined immunodeficiency. *Science* 264:1599-1601,1994.
  235. Elder M.E, Lin D, Clever J. ve ark. Human severe combined immunodeficiency due to a defect in ZAP-70, a T cell tyrosine kinase. *Science*, 264:1596-99,1994.
  236. Reith W, Steimle V, Lisowska-Grospierre B. ve ark. Molecular basis of major histocompatibility complex class II deficiency. 'Primary. Immunodeficiency Diseases' (Ed. Ochs H.D, Smith C.I.E, Puck J.M.)'de, Oxford University Press, New York-Oxford, 1999, s. 167-180.
  237. Le Deist F, Fischer A. Primary T cell immunodeficiencies. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder HW, editors. *Clinical Immunology, principles and practice*. 2nd ed, London, Mosby Int, 2001,35.1-25.
  238. Smith NK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+T lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for disease control idiopathic CD4+ T lymphocytopenia Task force. *New Eng j Med* 1993;328:73.
  239. Manfredi R, Cazla L, Chioda F. A new syndrome of long term idiopathic, severe CD4+ lymphocytopenia: isolated paraparesis and conjunctival ischemic microangiopathy. *J Biol Regul Homeost Agents* 2004;18:33-7.
  240. Gatti RA, Alien H.D, Meuwissen H.J, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 2: 1366-68,1968.
  241. Fischer A, Landais P, Friedrich W, et al. European experience of bone-marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet*, 336:850-54,1990.
  242. Buckley RH, Schiff S.E, Schiff RI, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*, 340:508-16,1999.
  243. Flake A.W, Roncarolo M.G, Puck J.M. ve ark. Treatment of X-linked severe combined immunodeficiency by in utero transplantation of paternal bone marrow. *N Engl J Med*, 335:1806-10,1996.
  244. Wengler G.S, Lanfranchi A, Frusca T. ve ark. In-utero transplantation of parental CD34 haematopoietic progenitor cells in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency (SCIDX1). *Lancet* 348:1484-87.
  245. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross G. ve ark. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science*, 288:669-72,2000.
  246. Wiskott A. Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii? *Monatsschr Kinderheilkd* 1937;68:212-6.
  247. Aldrich RA, Steinderg AG, Campbell DC. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. *Pediatrics* 1954;13:133-9.
  248. Cooper MD, Chae HP, Lowman JT, Krivit W, Good RA. Wiskott-Aldrich syndrome. An immunologic deficiency disease involving the afferent limb of immunity. *Am J Med* 1968;44:499-513.
  249. Ochs HD, Rosen FS. The Wiskott-Aldrich Syndrome. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. *Primary Immunodeficiency Diseases: A molecular and genetic approach*. 1st ed. Oxford, Oxford University Press; 1999;292-305.
  250. Orange JS, Stone KD, Turvey SE, Krzewski K. The Wiskott Aldrich syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61:2361-85.
  251. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott Aldrich

Syndrome. *J Pediatr* 1994; 125:876-85.

252. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich Syndrome: risk factors, clinical features and outcome in a single center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111:e622-7.
253. Ochs H, Slichter S, Herker L, Von Behrens W, Clark R, Wegwood R. The Wiskott-Aldrich syndrome: studies of lymphocytes granulocytes and platelets. *Blood* 1980;55:243.
254. Matsuura S, Kobayashi J, Tauchi H, Komatsu K. Nijmegen Breakage syndrome and DNA double strand break repair by NBS 1 complex. *Adv Biophys* 2004;38:65-80.
255. O'Driscoll M, Gennery AR, Seidel J, Concannon P, Jeggo PA. An overview of three new disorders associated with genomic instability; LIG4 syndrome, RS-SCID and ATR-Seckel syndrome. *DNA Repair* 2004;3:1227-35.
256. Swaiman KF, Berg BO. Ataxia-Telangiectasia. *Pediatric Neurology*. Mosby Company. 1989;807-809.
257. Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Buse WW. Ataxia Telangiectasia. Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood. Third Edition. W.B. Saunders Company 1996; 32-33.
258. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Lumbar Puncture and Cerebrospinal Fluid Examination: Nelson Textbook of Pediatrics (17th) Saunders International Edition 2004;1980.
259. Meyts I, Weemaes C, Wolf-Peeters CD, et al. Unusual and severe disease course in a child with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Allergy Immunol*, 2003;14:330-33.
260. Lavin MF, Shiloh Y. Ataxia-telangiectasia. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. Primary Immunodeficiency Diseases: A molecular and genetic approach. 1st ed. Oxford, Oxford University Press;1999;306-23.
261. Boder E. Ataxia-Telangiectasia: an overview. In: Gatti A, ed. Ataxia-telangiectasia, genetics, neuropathology and immunology of a degenerative disease of childhood. Alan R Liss, New York, 1985;1-63.
262. Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair* 2004;3:1187-96.
263. Ersoy F, Berkel AI, Sanal Ö, Oktay H. Twenty-year follow-up of 160 patients with ataxia-telangiectasia. *Turk J Pediatr* 1991;33:205-15.
264. Sanal Ö, Ersoy F, Yel L, et al. Impaired IgG antibody production for pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol* 1999;19:326-34.
265. Carbonari M, Cherchi M, Paganelli R, et al. Relative increase of T cells expressing gamma/delta rather than the alpha/beta receptor in ataxia-telangiectasia. *N Eng J Med* 1990;322:73-6.
266. Heil JA, Weemaes CM, Van den Heuvel BG, et al. (International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group). Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 81:400-6.
267. Saar K, Chrzanowska KH, Stumm M, et al. The gene for the ataxia telangiectasia variant, Nijmegen breakage syndrome, maps to 1-cM interval on chromosome 8q21. *Am J Hum Genet* 1997;60:605-10.
268. Cerosaletti KM, Lange E, Stringham HM, et al. Fine localization of the Nijmegen Breakage syndrome gene to 8q21: evidence for a common founder haplotype. *Am J Hum Genet* 1998;63:125-34.
269. Weemaes CM, Hustinx TW, Scheres JM, et al. A new chromosomal instability disorder; The Nijmegen Breakage syndrome. *Acta Pediatr Scand* 1981;70:557-64.
270. Hansen RS, Wijmenga C, Luo Ping, et al. The DNMT3B DNA methyltransferase gene is mutated in the ICF immunodeficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96:14412-7.

271. Ehrlich M. The ICF syndrome, a DNA methyltransferase 3B deficiency and immunodeficiency disease. *Clin Immunol* 2003;109:17-28.
272. Driscoll DA, Sullivan KE. Di George Syndrome: A chromosome 22q11.2 deletion syndrome. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. *Primary Immuno-deficiency Diseases: A molecular and genetic approach*. 1st ed. Oxford, Oxford University Press; 1999;198-208.
273. Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. A genetic etiology for Di George syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q 11. *Am J Hum Genet* 1992;50:924-33.
274. Sullivan KE. The clinical, immunological and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and Di George syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:505-12.
275. Kirby ML, Bockman DL. Neural crest and normal development: a new perspective. *Anat Rev* 1984;209:1-6.
276. Markert ML, Hummel DS, Rosenblatt HM, et al. Complete Di George syndrome: persistence of profound immunodeficiency. *J Pediatr* 1998;132:15-21.
277. Perez E, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (Di George and velocardiofacial syndromes). *Curr Opin Pediatr* 2002;14:678-83.
278. Van den Bosch MA, Wittebol S, Van Dijk H, et al. Hypocalcemic tetani as an early sign of Di George syndrome in an adult woman. *Am J Med* 2002;112:161-2.
279. Von Moers A, Van Landegheue FK, Cohn RD, et al. Dystrophinopathy in a boy with Chediak-Higashi syndrome. *Neuromuscul Dis ord* 1998;8:489-94.
280. Carnide EM, Jacob CM, Pastorino AC, Bellinati Pires R, Costa MB, Grumach AS. Chediak-Higashi syndrome: Presentation of seven cases. *Rev Paul Med* 1998;116:1873-8.
281. Larregue M, Buriot D, Prigent F, et al. Silvery hair in children: a symptom of leucogranulocytic and melanocytic diseases. *Ann Dermatol Venereol* 1981;108:329-334,337-40.
282. McVey Ward D, Griffiths GM, Stinchcombe JC, Kaplan J. Analysis of the lysosomal storage disease Chediak-Higashi syndrome. *Traffic* 2000;11:816-22.
283. Etejalde BR, Holguin J, Valencia A, et al. Mutations affecting pigmentation in man: I. Neuroectodermal melanolysosomal disease. *Am J Med Genet* 1979;3:65-80.
284. Spritz R. Chediak-Higashi syndrome. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*. New York: Oxford University Press. 1999. p.389-92.
285. Baumeister FA, Stachel D, Schuster F, et al. Accelerated phase in partial albinism with immunodeficiency: genetics and stem cell transplantation in a 2 month- old girl. *Eur J Pediatr* 2000;159:74-78.
286. Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D, et al. A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency. *Am J Med* 1978;65:691-702.
287. Mancini AJ, Chan LS, Paller AS. Partial albinism with immunodeficiency: Griscelli syndrome: Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:295-300.
288. Duran-McKinster C, Rodriguez-Jurado R, et al. Elejalde syndrome a melanolysosomal neurocutaneous syndrome: clinical and morphological findings in 7 patients. *Arch Dermatol* 1999;135:182-6.
289. Klein C, Philippe N, Le Deist F, et al. Partial albinism with immunodeficiency (Griscelli syndrome). *J Pediatr* 1994;125:886-895.
290. Haraldsson A, Weemaes CM, Bakkeren JA, Happle R. Griscelli disease with cerebral involvement. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 419-422.

291. Harli HA, Brismar J, Hainan B, Sabbah R. Partial albinism, immunodeficiency, and progressive white matter disease: a new primary immunodeficiency. *Allergy Proc* 1992;13:321-8.
292. Salazar-Cabrera AN, Matos-Martinez M, Sanchez-Villegas MC, et al. The Griscelli-Prunieras syndrome: a case report. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:503-7.
293. Haddad EK, Wu X, Hammer JA, et al. Defective granule exocytosis in Rab27A-deficient lymphocytes from ashken mice. *J Cell Biol* 2001;152:835-41.
294. Pastural E, Barrat FJ, Dufourcq-Lagelouse R, et al. Griscelli disease maps to chromosome 15q21 and is associated with mutations in the Myosin Va gene. *Nat Gen* 1997;16:289-92.
295. Kurugol Z, Ozkinay F, Vardar F, ve ark. Griscelli syndrome: report of a case and review of the literature. *Pediatr İnt* 2001;43:298-301.
296. Fleisher TA, Blessing JJ. Immune function. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47(6):1197-209.
297. Report of a WHO scientific group: Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1997;109, Suppl 1: 1-28.
298. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000; 343:1703-14.
299. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston Jr RB, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:155-69.
300. Rosenzweig SD, Uzel G, Holland SM. Phagocyte Disorders. In Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, eds. *Immunologic Disorders in infant and children.* 5 th ed, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004.p.618-29.
301. Kitahara M, Eyre HJ, Simonian Y, et al. Hereditary myeloperoxidase deficiency. *Blood* 1981;57:888-93.
302. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:359.
303. Winkelstein JA, Sullivan KE, Colten HR. Genetically determined deficiencies of complement. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle DL (Editors). *Metabolic Basis of Inherited Disease.* New York, McGraw-Hill, 1995; pp. 3912-3941.
304. Westberg J, Fredrikson GN, Truedsson L, et al. Sequence-based analysis of properdin deficiency: identification of point mutations in two phenotypic forms of an X-linked immunodeficiency. *Genomics* 1995;29:1-8.
305. Grimbacher B, Holland S, Gallin J, et al. Hyper IgE syndrome with recurrent infections-An autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999;340:692-702.
306. Ochs HD, Nelson DL, Stiehm ER. Other well-Defined Immunodeficiency Syndromes. In Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein J(eds) *Immunologic Disorders in infant and children.* 5th edition Elsevier Saunders Company, Pennsylvania. 2004; 505-579.
307. Kılıç SŞ. Hiperimmünglobulin E Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2005;1(5);78-82.
308. Stiehm ER, Amman AJ. Phagocytic dysfunction diseases. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, editors. *Medical Immunology.* 9th ed. Connecticut: Appleton&Lange; 1997,p.364-70.
309. Borges WG, Hensley T, Carey JC, Petrak BA, Hill HR. The face of Job. *J Pediatr* 1998;133:303-5.
310. Donabedian H, Gallin JI. The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome. A review of the NIH experience and the literature. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:195-208.

311. Boeck A, Gfatter R, Braun F, Fritz B. Pentasomy X and Hyper IgE syndrome:co-existence of two distinct genetic syndrome. *Eur J Pediatr (abs)*1999;158(9):723-6.
312. Buckley RH. The hyper-IgE syndrome. *Clin Rev Allerg Immunol* 2001;20:139-154.
313. De Witt CA, Bishop AB, Buescher LS, Stone SP. Hyperimmunoglobulin E syndrome: two cases and a review of the literature. 2006 May; 54(5):855-65.
314. Granjo E, Lima M, Lopes JM, et al. Chronic eosinophilic leukaemia presenting with erythroderma, mild eosinophilia and hyper-IgE: clinical, immunological and cytogenetic features and therapeutic approach. A case report. *Acta Haematol.* 2002;107(2):108-12.
315. Fasth A: Primary immunodeficiency disorders in Sweden. Cases among children, 1974-79. *J Clin Immunol* 2(2):86-92, 1982.
316. Espanol T, Garcia Arumi L, Garcia Sanz JA, et al. Immunodeficiencias primarias en Cataluna. *Immunologia* 4:76-78,1985.
317. Hayakawa H, Iwata T, Yata J, Kobayashi N: Primary immunodeficiency syndrome in Japan. I. Overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency syndrome. *J Clin Immunol* 1 (1):31-39,1981.
318. Luzi G, Pesce AM, Rinaldi S: Primary immunodeficiencies in Italy. Data revised from the Italian Register of Immunodeficiencies-IRID (1977-1988). *Immunol Clin* 8(1):45-54,1989.
319. Ryser O, Morell A, Hitzig WH: Primary immunodeficiencies in Switzerland: First report of the national registry in adults and children. *J Clin Immunol* 8(6):479-485,1988.
320. Affentranger P, Morell A, Spath P, Seger P: Registry of primary immunodeficiencies in Switzerland. *Immunodeficiency* 4:193-95,1993.
321. Nunez RM: Primary immunodeficiency in Colombian children. *Allergol Immunopathol* 16(4):273-75,1988.
322. Luzi G, Businco L, Aiuti F; Primary immunodeficiency syndromes in Italy: A report of the national register in children and adults. *J Clin Immunol* 3:316-21,1983.
323. Kutukculer N, Aksu G. Frequency of primary immunodeficiencies diagnosed in 10 years in a pediatric immunology department in turkey (480 cases). XIIth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). 4-7 october 2006, Budapest, Hungary. p:229.
324. Aghamohammadi A, Moein M, Farhoudi A. et al : Primary immunodeficiency in Iran: first report of national registry of PID in children and adults. *J Clin Immunol* 2002;22:375-80.
325. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: Immunologic disorders: general consideration. In *Immunologic Disorders in Infants and Children*, ER Stiehm, HD Ochs, JA Winkelstein (eds). USA, Elsevier Saunders, 2005, pp 289–355.
326. Bittles AH, Mason WM, Greene J, Rao NA: Reproductive behavior and health in consanguineous marriages. *Science* 1991; 252:789-94.
327. Rezaei N, Pourpak Z, Aghamohammadi A, et al. Consanguinity in primary immunodeficiency disorders; the report from Iranian primary immunodeficiency registry. *Am J Reprod Immunol* 2006;56:145-51.
328. Bittles A: Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet* 2001;60:89–98.
329. Kılıç SS, Tezcan I, Sanal Y, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000;42:647-50.
330. Doğu F, İkinçioğulları A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr* 2004;46:120-24.
331. Fineman SM, Rosen FS, Geha RS: Transient hypogammaglobulinemia, elevated immunoglobulin E levels

- and food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 64:216,1979.
332. Seager J, Jamison D. IgA deficiency, epilepsy, and phenytoin treatment. *Lancet* 1975;2(7936):632-5.
  333. Aarli JA. Changes in serum immunoglobulin levels during phenytoin treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 1976;54(5):423-30.
  334. Gilhus NE, Lea T. IgG subclasses in epileptic patients treated with phenytoin. *J Neurol.* 1981;226(1):53-61.
  335. Gilhus NE, Strandjord RE, Aarli JA. The effect of carbamazepine on serum immunoglobulin concentrations. *Acta Neurol Scand.* 1982;66(2):172-9.
  336. Gilhus NE, Lea T. Carbamazepine: Effect on IgG subclasses in epileptic patients. *Epilepsia* 1988;29(3):317-30.
  337. Pacifici R, Paris L. Immunologic aspects of carbamazepine treatment in epileptic patients. *Epilepsia* 1991;32(1):122-27.
  338. Garzon P, Gonzalez-Cornejo S, Roman-Maldonado S, et al. Valproic acid and phenytoin effects on serum proteins and immunoglobulins of epileptic patients. *General Pharmacol.* 1985;16:411-3.
  339. Bostantjopoulou S, Hatzizisi O, Argyropoulou O, et al. Immunological parameters in patients with epilepsy. *Funct Neurol.* 1994 Jan-Feb;9(1):11-5.
  340. Hemingway C, Leary M, Riordan G, et al. The effect of carbamazepine and sodium valproate on the blood and serum values of children from a third-world environment. *J Child Neurol.* 1999 Nov;14(11):751-3.
  341. Spickett GP and Gompels MM. Hypogammaglobulinemia with absent B lymphocytes and agranulocytosis after carbamazepine treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:459-62.
  342. Porter H. Congenital agammaglobulinemia: A sex-linked genetic trait and demonstration of delayed skin sensitivity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1955;90:617-8.
  343. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine* 1985;64:145-56.
  344. Shiroma N, Omi T, Hyakuna N, et al. A case of X-linked agammaglobulinemia with progressive encephalitis. *Pediatr Neurol* 2004;31:371-373.
  345. Matamoros Flori, Mila Llambi J, Espanol Boren T, et al. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in Children and Adults. *J Clin Immunol* 1997, 17:333-39.
  346. Zelazko M, Carneiro-Sampaio M. Et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: first report from eight countries participating in the LAGID. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol* 1998, 18:161-166.
  347. Koskinen S. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 1996;16:165-70.
  348. Kralovicova J, Hammerström L, Plebani A. et al. Finescale mapping at IGAD 1 and genomwide genetic linkage analysis implicate HLA-DQ/DR as major susceptibility locus in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2003;170:2765-75.
  349. Blore J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *BMJ* 1989; 289: 516-7.
  350. Di Renzo M, Pasqui AL, Auteri A. Common variable immunodeficiency: a review. *Clin Exp Med* 2004; 3: 211-217.
  351. Castigli E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.*

2006;117: 740-746.

352. De Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745-53.
353. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2005:825-32.
354. Hausser C, Virelizier JL, Buriot D, Griscelli C: Common variable hypogammaglobulinemia in children. Clinical and immunologic observations in 30 patients. *Am J Dis Child* 137:83337,1983.
355. Hermans PE, Diaz-Buxo JA, Stobo JD: Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. Clinical observations in 50 patients. *Am J Med* 61:221-37,1976.
356. Webster AD: Virus infections in primary immunodeficiency. *J Clin Pathol* 47:965-67,1994.
357. Hong R, Clement L.T, Gatti RA, Kirkpatrick C.H. Disorders of the T-cell system. 'Immunologic disorders in infants and children' (Ed. Stiehm ER)'da, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1996, s.339-408.
358. Bremard-Oury C, Durandy A, Fisher A. ve ark. A review of 58 patients with severe combined immunodeficiency. 'Progress in immunodeficiency research and therapy, Vol I' (Ed. Griscelli C, Vossen J.)'de, Elsevier, New York, 1984, s.425-26.
359. Haddad B.E, Landais P, Friedrich W, et al. Long-term immune reconstitution and outcome after HLA-nonidentical T-celldepleted bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency: A European retrospective study of 116 patients. *Blood*, 91 :3646-53,1998.
360. McKinnon PJ. Ataxia-telangiectasia: new neurons and TM.Trends MolMed 2001; 7:233-4.
357. Richard A. Gatti. Aataxia-telengiectasia. *Dermatologic Clinics*, 1995;13:1-6.
361. Tobias E, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child* 1999;81:513-14.
362. Bale PM, Soelo-Avila C. Maldecent of the thymus: Thirty four necropsy and 10 surgical cases, including seven thymuses medical to the mandible. *Pediatr Pathol* 1993;13:181-190.
363. Junker AK, Driscoll DA. Humoral immunity in DiGeorge syndrome: *J Pediatr* 1995;127:231-37.
364. Kinugawa N. Ebstein Barr virus infection in Chediak-Higashi syndrome mimicking acute lymphocytic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12:182-6.
365. Merino F, Klein GO, Henle W, et al. Elevated antibody titers to Ebstein - Barr virus and low natural killer cell activity in patients with Chediak-Higashi syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1983;27:326-39.
366. Schneider LC, Berman RS, Shea CR, et al. Bone marrow transplantation (BMT) for the syndrome of pigmentary dilution and lymphohistiocytosis (Griscelli's syndrome). *J Clin Immunol* 1990;10:146-53.
367. Hurvitz H, Gillis R, Klaus S, et al. A kindred with Griscelli disease: spectrum oh neurological involvement. *Eur J Pediatr* 1993; 152:402-5.
368. Kimata H. High-dose intravenous gamma-globulin treatment for hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:771-4.